UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1937-1938 — N° 19

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DU MÉTHYLCHOLANTHRÈNE ET DU BENZOPYRÈNE

TRAVAIL DU CENTRE ANTICANCÉREUX DE BORDEAUX ET DU SUD-OUEST

DIRECTEUR : PROFESSEUR RÉCHOU

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 17 Décembre 1937

PAR

Auguste GEYER

Né à MUNSTER (Moselle), le 21 Avril 1911

Examinateurs de la Thèse :

MM. RÉCHOU, professeur..... *Président*

WANGERMEZ, professeur

GRAILLY (de) agrégé..... *Juges*

DERVILLÉE agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE MODERNE — A. DESTOUT AINÉ

139, Rue Sainte-Catherine & 8, Rue Paul-Bert

—

1937

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536509_0056

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1937-1938 — N° 19

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DU MÉTHYLCHOLANTHRÈNE ET DU BENZOPYRÈNE

TRAVAIL DU CENTRE ANTICANCÉREUX DE BORDEAUX ET DU SUD-OUEST

DIRECTEUR : PROFESSEUR RÉCHOU

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 17 Décembre 1937

PAR

Auguste GEYER

Né à MUNSTER (Moselle), le 21 Avril 1911

Examinateurs de la Thèse :

MM. RÉCHOU, professeur..... *Président*

WANGERMEZ, professeur

GRAILLY (de) agrégé..... *Juges*

DERVILLÉE agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE MODERNE — A. DESTOUT AINÉ

139, Rue Sainte-Catherine & 8, Rue Paul-Bert

1937

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux

DOYEN : M. MAURIAC.
ASSESSEUR : M. LABAT.
DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS
PROFESSEURS HONORAIRES :
MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	MAURIAC / DUPÉRIÉ
Clinique chirurgicale et gynécol.	GUYOT
Clinique chirurgicale.	PAPIN
Pathologie et thérapeutique générales .	CARLES
Clinique d'accouchements	ANDERODIAS
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DAMADE
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	LEURET
Médecine légale et déontologie	LANDE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	RÉCHOU.
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Zoologie et Parasitologie	MANDOUL
Médecine expérimentale	AUBERTIN

	MM.
Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER
Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET
Chimie biologique et médicale.	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmac.	WANGERMEZ
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PETGES
Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY
Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX
Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).
R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	N. / DUFOUR
Physiologie	N.
Médecine générale	PIECHAUD / DELMAS-MARSALET / De GRAILLY / FONTAN / BROUSTET / DERVILLÉE / N.
Chirurgie générale	CHARRIER

	MM.
Chirurgie générale	LOUBAT / MASSÉ / DARGET / N.
Obstétrique	RIVIÈRE
Ophtalmologie	BEAUVIEUX
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et Syphiligraphie.	JOULIA
Physique médicale	N.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologique	N.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Anatomie	J. BEAUVIEUX
Physiologie	PETITEAU
Médecine opératoire	JEANNENEY
Accouchements	RIVIÈRE
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET
Puériculture	FAUGÈRE
Pharmacie galénique	MESNARD
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS

	MM.
Physique médicale et pharmaceutique	AURIAC
Médecine légale	DERVILLÉE
Urologie	DARGET
Botanique	GIRARD
Bactériologie	MOUREAU
Législation pharmaceut.	POPLAWSKI
Chimie minérale	CASTAGNOU

Ophtalmologie ..... MM. CABANNES (en congé)
Orthopedie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

À LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MERE

A MA SŒUR — A MES FRÈRES

A MES BELLES-SŒURS — A MON BEAU-FRERE

A MA NIECE ET A MON NEVEU

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

AUX DOCTEURS KOCH ET LACAN

MÉDECINS DES TROUPES COLONIALES

A MADAME ET AU DOCTEUR MORVAN

A MES PROFESSEURS DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
ET DE L'ÉCOLE-ANNEXE DE BREST,
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MES JUGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR WANGERMEZ

PROFESSEUR DE PHYSIQUE MÉDICALE ET PHARMACEUTIQUE

RADIOLOGISTE DES HOPITAUX

CHEF ADJOINT DU SERVICE DE RADIOTHÉRAPIE ET DE CURIETHÉRAPIE

AU CENTRE ANTICANCÉREUX

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF FÉRET

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL CAZAMIAN

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DU MÉRITE MARITIME

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE DOCTEUR BIDEAU

MÉDECIN EN CHEF DE LA MARINE

PROFESSEUR AGRÉGÉ DE LA MARINE

PROFESSEUR A L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

A mon Maître

MONSIEUR LE PROFESSEUR SABRAZÈS

PROFESSEUR HONORAIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET MICROSCOPIE CLINIQUE

MÉDECIN HONORAIRE DES HOPITAUX

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'INSTITUT

MEMBRE ASSOCIÉ DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR RECHOU

PROFESSEUR D'ÉLECTRORADIOLOGIE ET DE CLINIQUE D'ÉLECTRICITÉ MÉDICALE

DIRECTEUR DU CENTRE RÉGIONAL DE LUTTE CONTRE LE CANCER

DE BORDEAUX ET DU SUD-OUEST

DOCTEUR ÈS-SCIENCES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

AVANT-PROPOS

Une étude expérimentale des hydrocarbures synthétiques a été entreprise en 1936, au Centre anticancéreux de Bordeaux, sous la direction de M. le Professeur Sabrazès et de M. le Professeur agrégé de la Marine, Bideau. Les résultats des premières recherches sont rapportés dans la thèse de Bénelli (1936). Les expériences, poursuivies au cours de 1937, font l'objet de ce travail, au début duquel nous tenons à exprimer toute notre gratitude à M. le Professeur Sabrazès, et à M. le docteur Bideau, qui ont bien voulu nous le confier.

A nos sentiments d'admiration et de respect pour M. le Professeur Sabrazès, se joignent ceux de notre profonde et sincère reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a témoignée au cours de notre travail et pour les moments, si précieux, qu'il a consacrés à l'examen microscopique des tumeurs et des diverses lésions tissulaires, qui ont été décrites sur ses indications, par M. le docteur Bideau.

M. le docteur Bideau a grandement facilité notre tâche. Il a eu la complaisance de nous initier à « l'art de faire du cancer ». Depuis, nous avons mis bien des fois ses conseils à contribution. Il à toujours été pour nous, malgré ses occupations multiples, un guide attentif et bienveillant, apportant à nos recherches et à la rédaction de ce travail, l'aide de ses avis éclairés et de sa grande expérience. Nous l'assurons de notre profonde gratitude et de notre respectueux attachement.

Nous avons trouvé, au laboratoire du Centre anticancéreux, toutes les facilités pour mener à bien nos expériences, auxquelles M. le Professeur Réchou, Directeur du Centre, a porté une bienfaisante attention. Il nous a fait aussi un très grand honneur en acceptant la présidence de notre thèse. Qu'il veuille agréer l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

DU

MÉTHYLCHOLANTHRÈNE ET DU BENZOPYRÈNE

INTRODUCTION

Ce travail fait suite aux recherches entreprises, l'année dernière, à la Fondation Bergonié, par MM. Sabrazès, Bideau et Bénelli, et exposées dans la thèse de notre camarade, le docteur Charles Bénelli, intitulée : « Le cancer expérimental des carbures synthétiques cancérigènes ». Voici une brève analyse de cette étude :

L'auteur, dans un historique détaillé sur la découverte des carbures cancérigènes, montre comment, par étapes successives, grâce aux travaux des chimistes qui d'abord isolent ces carbures du goudron de houille et ensuite les obtiennent par synthèse, « le cadre du cancer du goudron s'est singulièrement élargi, englobant progressivement le problème du cancer tout entier ».

Puis, il étudie successivement, du point de vue chimique, le 1.2.5.6 dibenzoanthracène, le 1.2 benzopyrène et le méthylcholanthrène, ce dernier particulièrement intéressant parce qu'obtenu à partir des acides biliaires.

Ce sont les trois carbures les plus couramment employés. Ils paraissent d'ailleurs des plus actifs quand on passe en revue les résultats expérimentaux qu'ils ont donnés entre les mains de Kennaway, Cook et leurs collaborateurs, et de divers autres expérimentateurs.

Bénelli a contrôlé lui-même le pouvoir cancérigène du benzopyrène et du dibenzoanthracène dans une série d'expériences qu'il a pratiquées sur des rats, des souris et des lapins. Une description histologique détaillée classe les tumeurs obtenues en épithéliomas et en sarcomes de différents types.

Enfin, dans un dernier chapitre de sa thèse, il met en évidence l'intérêt considérable qui s'attache à l'étude, captivante au plus haut point, des carbures polycycliques cancérigènes. Il existe des similitudes de structure moléculaire et des rapports biologiques extrêmement étroits entre ces substances et certains composés organiques comme les stérols et leurs dérivés : acides biliaires, hormones sexuelles. Ces faits donnent toute leur importance à ces carbures, non seulement dans la pratique de la cancérisation expérimentale, mais aussi, au point de vue théorique, dans la pathogénie du cancer humain.

En reprenant la question de ces hydrocarbures cancérigènes, nous nous sommes proposés, en nous plaçant presque exclusivement sur le terrain expérimental, d'étudier deux d'entre eux : le benzopyrène et plus spécialement le méthylcholanthrène, non éprouvé par Bénelli.

Nous diviserons notre travail de la façon suivante :

Dans un premier chapitre, de considérations générales, nous remarquerons que les carbures synthétiques cancérigènes sont actuellement les agents les plus actifs, les plus fidèles, les plus commodes pour provoquer des cancers expérimentaux. Nous soulignerons cependant la rareté des tumeurs viscérales obtenues jusqu'à ce jour. Au point de vue pathogénique, il reste à découvrir le mécanisme d'action de ces substances, la façon dont elles attaquent la cellule normale pour l'inciter à proliférer.

Nous consacrerons une brève étude chimique et biologique au méthylcholanthrène, pour aborder ensuite l'objet principal de cette thèse :

Les expériences que nous avons pratiquées parallèlement sur des souris, des rats et des lapins, en employant le mé-

thylcholanthrène et le benzopyrène. Nous nous étendrons particulièrement sur la description des lésions que nous avons pu provoquer chez le lapin, à la suite d'injections intra-articulaires de benzopyrène et de méthylcholanthrène. Les réactions synoviales et les hyperplasies osseuses ainsi obtenues sont d'autant plus intéressantes que, jusqu'à présent, cet animal s'est montré à peu près réfractaire aux deux carbures utilisés par nous.

Par l'examen des résultats obtenus, nous nous efforcerons de dégager des conclusions et nous serons amenés, nécessairement, à comparer l'action du benzopyrène et celle du méthylcholanthrène.

CHAPITRE PREMIER

Rôle des hydrocarbures synthétiques dans l'étude expérimentale du cancer

Ce rôle est double : il intéresse à la fois la pratique de la cancérisation et le problème du cancer lui-même. Dans les deux domaines, les hydrocarbures ont fait réaliser de réels progrès.

Les facteurs étiologiques susceptibles de favoriser l'éclosion de tumeurs chez l'animal sont multiples. On ne connaît pas, jusqu'à présent, un agent unique, responsable de déterminer tous les cancers. Mais, soumis à l'expérimentation, les divers agents physiques, chimiques ou infectieux ne donnent pas les résultats concluants et sont loin de présenter le pouvoir hautement spécifique des hydrocarbures, tels que le dibenzoanthracène, le benzopyrène ou le méthylcholanthrène. Ces substances, chimiquement définies, d'une activité puissante, ont fait naître une véritable technique de la cancérisation, qui offre tous les avantages de la facilité dans l'exécution, de la sûreté et de la régularité dans les résultats recherchés. Le produit administré à dose déterminée, en une ou plusieurs fois, à un animal de choix, provoque invariablement, au bout d'une période de latence, l'apparition d'une tumeur maligne. « Faire du cancer » est devenu maintenant un acte aussi simple et aussi courant que de pratiquer une inoculation microbienne.

Cependant une remarque s'impose en ce qui concerne l'activité des carbures. Les résultats expérimentaux publiés par

les auteurs ne manquent pas d'attirer l'attention sur la variété un peu monotone des tumeurs obtenues. Celles-ci sont en général des épithéliomas à la suite de badigeonnages cutanés, ou des sarcomes à la suite d'injections sous-cutanées chez la souris et le rat.

Rapidement, divers expérimentateurs ont utilisé d'autres voies et d'autres modes d'inoculation de ces substances cancérigènes, dans le but d'obtenir toute la gamme des tumeurs viscérales. Les résultats sont moins brillants.

Burrow, en 1932, produit des tumeurs à cellules fusiformes chez les souris et les rats, par des injections intra-péritonéales de dibenzoanthracène.

Avec le même carbure, Lacassagne, en 1933, fait des injections dans le sein, le genou, la veine marginale de l'oreille, les testicules de lapin. Ces essais n'ont pas été couronnés de succès.

Bénelli obtient un état d'adénomatose rénale, après une seule injection de dibenzoanthracène dans le rein d'un lapin.

En 1935, Miura rapporte les recherches de Takaoki Sasaki et Tomizo Joshida sur l'ortho-amido-azotoluol, carbure de la série aromatique. Ce produit, administré *per os* à des rats blancs, a donné des carcinomes hépatiques vrais. Ces travaux ont été confirmés, en 1936, par Fischer-Wasels, plus récemment par S. Zylberszac et par Shear. Ce dernier auteur provoque des carcinomes hépatiques chez la souris par simple introduction d'ortho-amido-azotoluol, sans dissolvant, sous la peau des animaux. Ainsi, cette substance semble posséder une sorte d'action organotrope spécifique.

Ilfeld publie, en 1936, les résultats qu'il a obtenus en implantant, dans les différents viscères et tissus du rat et de la souris, des capsules de cholestérol contenant du dibenzoanthracène, du benzopyrène ou du méthylcholanthrène. Le premier seul se montre actif et donne 41,3 p. 100 de cancers du rein, deux cas de tumeur du foie sur cinquante-six souris et une tumeur utérine sur vingt-et-une souris.

La même année, Oberling, Sannié et Guérin font des essais infructueux, avec le benzopyrène, par voie digestive chez la souris. Par injections intra-trachéales chez le rat ils provoquent des sarcomes péritrachéaux et par injections intra-veineuses de suspension colloïdale, un cas de sarcomatose spléno-hépatique. Des tentatives sur le foie et le rein demeurent sans succès. Un peu plus tard, ces auteurs signalent des adénomes hypophysaires par application intra-cérébrale de benzopyrène chez le rat.

Récemment, P. Valade, à la suite d'injections intra-trachéales de méthylcholanthrène à des rats, a observé des sarcomes péritrachéaux, mais n'a pas obtenu un seul cas d'épithélioma développé aux dépens de l'épithélium bronchique ou alvéolaire. « Il peut paraître étrange, dit-il, que les cellules épithéliales alvéolaires n'aient pas réagi sous l'action du corps cancérigène, au même titre que les cellules épithéliales de l'épiderme donnant des épithéliomas malpighiens à la suite de badigeonnages cutanés ».

De ces constatations ressort nettement la difficulté d'obtenir des prolifération aux dépens des cellules parenchymateuses qui paraissent, jusqu'à plus ample informé, réfractaires à l'agent cancérigène. MM. Sabrazès, Bideau et Bénelli avaient déjà émis cette opinion : « Il semble que les carbures d'hydrogène, si actifs sur la peau et le tissu conjonctif, soient à peu près complètement dépourvus d'activité sur les organes. Peut-être faut-il voir là un argument en faveur de la diversité d'origine des différentes variétés anatomiques de cancers. »

Il faut noter, par contre, que les hydrocarbures viennent d'ouvrir une nouvelle voie aux recherches. Plusieurs auteurs ont essayé récemment de provoquer des leucémies par leur intermédiaire. Déjà des états subleucémiques avaient été obtenus par Lignac à la suite d'injections de benzol à des souris blanches, par Mauzé et Gineste, élèves du Professeur Sabrazès, par J. Bernard, Thomsen, Engelberth-Holm, qui ont pratiqué des applications intra-médullaires de goudron. Des modifications sanguines ont été signalées au cours de l'étude de l'acti-

vité des carbures d'hydrogène (Oberling et ses collaborateurs, Pearson, Burrow et Cook, de Gaetani et Lanza etc.). Par badigeonnages cutanés de benzopyrène sur un lot de souris, Bisceglie suscite deux cas de leucémie. E. et R. Storti, sur cent rats blancs soumis à des injections de benzopyrène dans la moelle osseuse, observent chez douze de ces animaux, des états leucémiques ou érythrémiques. Ces résultats expérimentaux sont en faveur des idées qui rapprochent les états leucémiques des états néoplasiques, soutenues depuis longtemps par un petit nombre d'auteurs, parmi lesquels notre Maître, le Professeur Sabrazès (V^e^ Congrès français de médecine, à Lille, 1899).

Enfin, les carbures synthétiques ont permis, à leur tour, d'aborder le problème du cancer en général. En effet, la tumeur maligne de l'animal a un comportement biologique sensiblement analogue à celui de la tumeur humaine. Obtenue avec une grande facilité, elle rend dès lors possible l'étude systématique, et sur une grande échelle, des phénomènes cellulaires ou chimiques, des facteurs locaux et généraux, qui président aux néoformations malignes. Déjà, au lendemain de leur découverte, les hydrocarbures ont fait considérer le processus cancéreux comme l'aboutissant de perturbations cellulaires engendrées par les substances chimiques. Ils ont laissé entrevoir la possibilité pour l'organisme de fabriquer à partir des stérols des substances carcinogénétiques endogènes. D'autre part, l'expérimentation montre l'influence de deux facteurs dans la genèse du cancer : un état général de sensibilité au cancer et des conditions locales d'ordre irritatif des tissus (Beck, Fischer, Wasels, Askanazy, Maisin, Bénelli, etc.). Taschner, Gottlieb, Spritzer et Plouskier greffent facilement des souris traitées au méthylcholanthrène avec des hétérotumeurs. Ils admettent également une action locale et une action générale qui agirait « en diminuant la résistance de l'organisme à la cancérisation (sans que l'on puisse préciser si elle est spécifique ou générale), ce qui permettrait dans la suite aux facteurs locaux de provoquer la formation des tumeurs malignes ».

Mais les auteurs ne sont pas d'accord quand il s'agit de déterminer le mode d'action des carbures et le processus intime de la cancérisation de la cellule normale. Les multiples conceptions émises à ce sujet, en sont la preuve, et, somme toute, bien que la cancérisation se soit singulièrement éclairée dans son mécanisme il reste encore des inconnues à dégager. Nous pouvons donc dire avec Lambret : « Du côté des agents cancérigènes il y a beaucoup à faire et à apprendre; il est nécessaire de découvrir leur mode d'action et quel est leur point d'attaque au niveau de la cellule. »

CHAPITRE II

Le méthylcholanthrène

Le méthylcholanthrène appartient à la classe des carbures d'hydrogène reliés aux produits biologiques. D'où l'intérêt spécial qui s'attache à son étude, intérêt d'autant plus grand que sa puissance carcinogénétique est égale, sinon supérieure à celle du benzopyrène. Il est, en outre, le plus récent des agents chimiques cancérigènes, et les recherches concernant son activité sont encore peu nombreuses.

Propriétés chimiques et physiques :

Entrevue par Cook, en 1933, la découverte de ce produit est due à Wieland et Dane, qui l'obtiennent par dégradation de l'acide désoxycholique, apparenté étroitement aux acides biliaires. En 1935, Fieser et Seligmann en réalisant la synthèse par l'action du chlorure de naphtoyl sur le bromure de magnésium méthyl-benzo-pyrane.

Le méthylcholanthrène se présente sous forme d'aiguilles de couleur jaune, fondant à 176°-177°. Il est soluble dans le benzène et dans les corps gras, presque insoluble dans l'alcool méthylique. A la lumière de Wood, il s'illumine d'une fluorescence jaune orange caractéristique. Chevalier et Choron ont étudié les courbes d'absorption du méthylcholanthrène, du benzopyrène et du dibenzoanthracène. Les trois courbes présentent des maxima pour une longueur d'ondes voisine de 2.900 angströms. La valeur de ces maxima semble être proportionnelle au pouvoir cancérigène. En effet, le méthycholanthrène possède la maxima la plus élevée; viennent ensuite

le benzopyrène et le dibenzoanthracène. Les constatations expérimentales sont en parfaite concordance avec ces faits.

Relations biologiques.

Le méthylcholanthrène possède des affinités à la fois chimiques et biologiques avec toute une série de produits organiques : acides biliaires, hormones sexuelles, vitamines. En effet, toutes ces substances présentent dans leur formule le squelette du phénanthrène à trois noyaux benzéniques.

Des propriétés communes aux carbures d'hydrogène et aux hormones œstrogènes mettent particulièrement en évidence leur parenté :

1° Le cholestérol est à l'origine et des acides biliaires, donc du méthylcholanthrène, et de la folliculine;

2° « Hormones cancérigènes » et hormones œstrogènes président à des multiplications cellulaires : croissance néoplasique ou œstrus;

3° Le pouvoir œstrogène des carbures a été établi par Cook et Dodds;

4° Les résultats sont moins probants en ce qui concerne l'activité cancérigène de la folliculine. Il semble pourtant qu'administrée à fortes doses, elle puisse produire à la longue des réaction évolutives;

5° Eduardo Lou y Chang a montré, dans des expériences pratiquées sur un groupe de deux cents souris, que le benzopyrène agit de la même façon que l'œstrone sur les surrénales. Cette action s'exercerait indirectement, par l'intermédiaire de l'hypophyse.

Cette parenté des carbures avec les hormones, en particulier avec la folliculine, est un argument en faveur du pouvoir dont on soupçonne l'organisme, de réaliser à partir des acides biliaires, dans certaines circonstances anormales ou pathologiques, les mêmes réactions effectuées par Fieser et Seligmann, pour aboutir à la transformation d'un produit naturel en agent cancérisant.

Action carcinogénétique.

La structure moléculaire du méthylcholanthrène laissait prévoir ses propriétés carcinogènes. En effet, Barry, Cook, etc., obtiennent dix-huit tumeurs sur vingt souris traitées par des applications cutanées d'une solution dans le benzène à 0,3. Des injections sous-cutanées d'une solution à 3 p. 1000 dans le lard faites à des rats et à des souris, leur donnent des résultats positifs chez tous les survivants. Les souris présentent une forte mortalité par cette méthode.

Maisin et Coolen font l'étude comparée, sur deux lots de souris, de l'activité du benzopyrène et du méthylcholanthrène. Ce dernier est utilisé, en badigeonnages cutanés, en solution à 1/200e, à raison de trois gouttes par semaine, jusqu'à un total de vingt-cinq gouttes. Il se montre plus actif que le benzopyrène et provoque en outre un sérieux pourcentage de cancers de la mamelle.

En Amérique, Shear pratique des injections sous-cutanées et des inclusions de particules solides de méthylcholanthrène, chez la souris. Pratiquement, tous les animaux développent des cancers.

A la suite d'inclusions viscérales, Ilfeld n'observe qu'un fibro-sarcome de la rate.

P. Valade, dans le but d'étudier l'action du méthylcholanthrène sur le poumon, l'injecte par voie trachéale, en utilisant une solution à 1 p. 500 dans l'huile d'arachide. Sur un lot de cinquante rats, quatorze sont atteints de sarcomes péritrachéaux, ou de rhabdomyosarcomes de l'œsophage.

M. Athias signale un cas de sarcome du cœur chez un cobaye après injection, dans le cerveau, de méthylcholanthrène. Ce cobaye appartient à un lot de trente-trois animaux traités de la même façon. Ce cas unique ne permet pas à l'auteur d'attribuer sûrement la genèse de cette tumeur à l'action du méthylcholanthrène.

Taschner, Gottlieb et Spritzer, ont recherché l'influence des rayons X sur l'action cancérigène du méthylcholanthrène : « de

faibles doses de rayons X semblent inhiber la formation des tumeurs malignes, produites par les substances cancérigènes, de fortes doses l'accélèrent manifestement. »

Toutes ces expériences, bien qu'elles ne relatent pas un seul cas d'épithélioma à point de départ viscéral, prouvent la grande activité du méthylcholanthrène. « L'histoire du goudron se résume en ce fait capital que, pour la première fois, un complexe naturel, résultant du métabolisme animal, a pu, par des réactions chimiques simples, être transformé en substance cancérigène ». (Lambret).

CHAPITRE III

Expérimentation personnelle

Dans nos expériences, nous avons essayé de cancériser des rats et des souris, par des applications externes, et des injections sous-cutanées de méthylcholanthrène et de benzopyrène. Les résultats que nous avons obtenus et l'étude histologique des lésions tumorales, tissulaires et viscérales, feront l'objet de ce chapitre. Les examens microscopiques ont été pratiqués par MM. Sabrazès et Bideau.

Nous nous sommes proposés, en outre, de provoquer des tumeurs articulaires expérimentales. Dans ce but, et après échec de nos tentatives sur le rat et le cobaye, nous avons traité un certain nombre de lapins, par des injections intra-articulaires, avec les deux mêmes carbures. Cette question sera exposée au chapitre suivant.

Tous nos animaux d'expérience sont des animaux jeunes. Leur alimentation n'a pas été modifiée.

SOURIS

Les souris expérimentées furent réparties en cinq lots de la façon suivante :

Lot A : 15 souris, soumises à des badigeonnages au méthylcholanthrène.
Lot B : 15 souris, soumises au même traitement.
Lot C : 12 souris (soumises à des injections sous-cutanées
Lot D : 12 souris (de méthylcholanthrène.
Lot E : 8 souris, à la fois traitées par des injections et des badigeonnages de benzopyrène.

1. Badigeonnages au méthylcholanthrène.

Nous avons utilisé à cet effet, une solution benzénique de méthylcholanthrène au 1/200e, appliquée, au rythme de deux badigeonnages par semaine, sur la région de la nuque, à l'aide d'un pinceau égoutté sur les parois du récipient, suivant la technique indiquée par Bénelli.

Dans ce mode de cancérisation, il faut prendre la précaution de ne déposer qu'une petite quantité de la solution, en passant doucement le pinceau une ou deux fois sur la peau. Ainsi seront réduites au minimum les réactions des souris, c'est-à-dire la phase d'excitation, marquées par des évolutions rapides des souris parcourant leur bocal dans tous les sens, et la phase d'abattement, polypnéique, parfois convulsive.

Au cours des pinceautages et après leur cessation, les modifications cutanées locales, dans leur évolution vers la phase terminale cancéreuse, passent par les stades suivants, observés aussi bien par l'emploi du méthylcholanthrène, que par celui du benzopyrène :

1° *Phase de dépilation* : qui se manifeste après le troisième ou le quatrième badigeonnage;

2° *Phase de repousse des poils* : paraissant entre le cinquième et le huitième badigeonnage. Nous avons noté en outre des chéloïdes chez quelques souris, à cette période.

3° *Phase de rechute des poils* : qui a débuté, chez nos souris, après le dixième badigeonnage. Sur quelques animaux, nous avons observé une courte réapparition des poils. Mais, le plus souvent, la peau est restée définitivement glabre à partir de ce moment.

4° *Phase des papillomes* : dans le lot A, ces papillomes sont très nets, chez toutes les souris survivantes, trois mois après le début du traitement; dans le lot B, à peine deux mois après.

5° *Phase du cancer* : cette phase est celle de la dégénérescence maligne progressive des papillomes qui augmentent peu à peu de volume et prennent un aspect ulcéreux et croûteux, coiffant la tête des animaux de productions aux formes les plus variées et les plus inattendues. Souvent le pavillon d'une oreille est englobé dans la tumeur épithéliomateuse qui, par ailleurs, occupe sur la nuque, une place favorable où, sans gêner beaucoup l'animal, elle est peu exposée aux traumatismes. Nos souris ont survécu ainsi assez longtemps, de cinq à sept mois après le début des expériences. Au moment où s'est manifestée une atteinte sérieuse de l'état général, nous les avons sacrifiées par anesthésie prolongée à l'éther (fig. 10, 11 et 12).

Lot A. Ce lot a reçu au total une série de dix-huit badigeonnages, avec une interruption de quinze jours, entre le dixième et le onzième badigeonnage. La mortalité a été très élevée : huit souris ont succombé au cours du traitement sans présenter de lésions intéressantes dans la région badigeonnée. Une neuvième souris, n° 319, sur le point de succomber, a été sacrifiée dix jours après cessation des pinceautages.

Du point de vue macroscopique, il n'y a rien à retenir à l'autopsie de l'animal. Dans la zone d'application du produit, on remarque, sur les coupes, un état préépithéliomateux de l'épithélium malpighien, avec des phénomènes de dyskératose, mais seulement quelques rares figures de mitose. Dans la profondeur, on trouve un adénome sébacé volumineux, formé de lobules agminés avec très peu de collagène interposé. Cette tumeur procède par cotylédons, avec des segments de glande normale sébacée et d'autres constituant des bourgeons juxtaposés où les noyaux sont entourés d'enclaves et de sébum. On note un très grand polymorphisme nucléaire et on rencontre quelques mitoses. Çà et là, existent des formations de kystes sébacés. Dans les coupes examinées, il n'a pas été constaté de parasites. La signature de l'origine de cette tumeur est donnée par les enclaves de

glandes sébacées normales que l'on rencontre dans cette coupe (fig. 14). En résumé, il y a des formations d'adénome sébacé et de kyste sébacé.

Les six souris restées vivantes ont présenté, au bout de trois mois, des réactions papillomateuses nettes de la région cervico-dorsale. Chez l'une d'elles s'était développé un papillome à distance, dans la région du flanc gauche.

Deux d'entre elles n'ont pas été examinées, mais les quatre autres, ont toutes été atteintes de tumeur maligne :

Chez la souris n° 337 (sacrifiée cinq mois après le premier badigeonnage), nous trouvons un volumineux épithélioma spino-cellulaire, très actif, avec de très nombreux globes cornés et d'abondantes mitoses. Il existe une énorme parakératose.

La souris n° 343 (sacrifiée après cinq mois et demi), présente une réaction papillomateuse avec parakératose de l'épithélium malpighien et, dans la profondeur, une tumeur conjonctive du type lipo-sarcome, dans laquelle apparaissent de très nombreux mastzellen, très polymorphes, et dont quelques-unes sont géantes. Il existe aussi des cellules éosinophiles, en petite quantité, à proximité du tissu musculaire dégradé.

La souris n° 349 (sacrifiée après six mois), a un adéno-épithéliome de la glande mammaire, avec des zones dégénérées et des lacs sanguins.

La souris n° 350 (sacrifiée après six mois), porte un épithéliome spino-cellulaire.

Lot B. Ce lot a reçu vingt badigeonnages, à raison de deux par semaine, sans interruption. La mortalité est à peu près la même que pour le lot A. Trois mois après le début des expériences, il restait sept souris vivantes. Toutes ont présenté à ce moment, des papillomes en voie de dégénérescence qui, par la suite, se sont transformés en tumeurs d'aspect épithéliomateux. Six de ces tumeurs ont été examinées au point de vue histologique; ce sont :

Chez la souris n° 352 (sacrifiée cinq mois après le début du traitement) : un épithélioma spino-cellulaire infecté. A proximité de la tumeur, se trouve un petit ganglion qui ne présente pas de métastase;

Chez la souris n° 353 (six mois) : un épithélioma spino-cellulaire très parakératosique et un fibro-sarcome. En effet, cette souris était atteinte macroscopiquement de deux tumeurs, dont l'une siégeait sur le sommet du crâne, l'autre sur la nuque;

Chez la souris n° 354 (six mois) : un épithélioma spino-cellulaire infecté;

Chez la souris n° 368 (sept mois) : même aspect;

Chez la souris n° 369 (sept mois) : un épithélioma spino-cellulaire avec de nombreuses mitoses anormales;

Chez la souris n° 370 (sept mois et demi) : un épithélioma spino-cellulaire au début.

2. Injections sous-cutanées de méthylcholanthrène.

Ces injections ont été pratiquées sous la peau de la région pectorale, l'aiguille poussée de façon à atteindre par son extrémité la hauteur d'une ligne passant par les deux articulations scapulaires.

Le lot C a reçu ainsi, espacées de dix jours, cinq doses de 1/10^{e} de centimètre cube de méthylcholanthrène à 1/200^{e}. La première tumeur, framboisée, d'aspect épithéliomateux, est apparue, soixante-quinze jours après le début des expériences.

Sur huit souris ayant succombé assez rapidement, trois montrent des modifications locales : la souris n° 308 (deux mois), présente une papillomatose très nette avec parakératose de l'épithélium de revêtement. Il existe des modifications du tissu adipeux, du même type que celles que nous décrirons plus loin, mais beaucoup moins accusées. Chez la souris n° 312 (deux mois), nous rencontrons également des réactions du tissu adipeux, caractérisées par la présence de nombreuses cellules xanthomatoïdes. Enfin, chez la souris n° 321 (trois mois),

on constate un sarcome au début. Une quatrième souris, n° 323 (trois mois), nous permet d'observer, à l'examen des organes, un kyste thyroïdien, dont il sera parlé plus loin.

Sur les quatre survivantes, nous avons reconnu deux rhabdomyosarcomes (souris n° 326; trois mois — souris n° 344; cinq mois et demi) et deux épithéliomas de type spino-cellulaire (souris n° 331; quatre mois — souris n° 336; cinq mois). Les figures n^os^ 15 et 16 donnent un aspect de l'épithélioma spino-cellulaire n° 331.

Voici les caractères histologiques du rhabdomyosarcome n° 344 (fig. 17).

Hématéine-érythrosine-safran. On est frappé, au premier abord, par l'abondance des cellules géantes à noyaux multiples, inégaux, parmi lesquels peut trancher parfois un noyau très volumineux. C'est le type de la tumeur à plasmodes dans sa plus haute expression. Son origine musculaire striée n'est pas douteuse. On voit, dans un coin de la coupe, du tissu musculaire dont les faisceaux, à la limite du tissu conjonctif, sont infiltrés et comme dissociés, par des boyaux néoplasiques.

May-Grünwald-Giemsa. Les préparations nous montrent un grand nombre de cellules de très grandes dimensions, polyédriques et à gros noyaux multiples. Ces noyaux polymorphes, inégaux et irréguliers, baignent dans un cytoplasme érythrophile.

A côté de ces plasmodes, on trouve des foyers d'éléments cellulaires polymorphes, les uns arrondis, les autres fusiformes, présentant d'assez nombreuses mitoses. On note aussi, çà et là, la production de boules, résultant de la fragmentation et de la pycnose des noyaux.

On ne rencontre pas de cellules éosinophiles, ni de mastzellen. Le collagène est très réduit, surtout en certains points de la tumeur, où il forme quelques ondulations grêles.

Hématoxyline au fer. Cette coloration met en évidence des myofibrilles dans quelques plasmodes. Les cellules sont très

polymorphes et leurs noyaux présentent de grandes différences de chromophilie. Les uns sont de dimensions moyennes, clairs, « en œil d'oiseau », les autres sont volumineux et plus sombres, à chromatine croûtelleuse marginale. Les noyaux sont parfois à disposition caténaire.

Quelques-uns des plasmodes de ce rhabdomyome affectent le caractère de cellules dites « araignées ». La collagénèse est assez discrète.

Les imprégnations argentiques ne montrent pas de disposition de réticuline autour des éléments cellulaires et ne colorent pas de myofibrilles. Par contre, les noyaux et les nucléoles des cellules ressortent avec une grande netteté par ces colorations. Çà et là, une fibrille onduleuse de précollagène apparaît en noir.

Weigert. Il y a peu de fibres élastiques dans cette tumeur.

Ziehl-Neelsen. Cette coloration différencie nettement les fibres musculaires, teintées en rouge, des plasmodes dépourvus d'hémoglobine qui apparaissent en bleu et qui sont les éléments essentiels de cette tumeur. Elle permet aussi de suivre toutes les transitions entre ces deux éléments, grâce à certaines cellules dégradées qui ont conservé des résidus d'hémoglobine.

La fibre musculaire perd son hémoglobine, subit une sorte de dégénérescence granuleuse. Les noyaux du sarcoplasme prolifèrent et les myocytes libérés reconstituent des cellules de rhabdomyome qui restent à l'état indifférencié, sans hémoglobine, sauf à quelques apparitions de myofibrilles près.

On observe, par places, une véritable culture de noyaux, au sein d'un cytoplasme plus ou moins granuleux.

Cette tumeur est assez pauvrement vascularisée. On est frappé de l'existence de quelques lacs sanguins sans parois propres, bordés par les éléments cellulaires de la tumeur.

Le Ziehl-Neelsen met aussi en évidence le cartilage, avec la plus grande netteté.

Carmin de Best. Cette coloration ne décèle pas de glycogène dans cette tumeur.

En somme, cette tumeur diffère de certains des rhabdomyomes, figurés dans la thèse de Bénelli, par les constatations suivantes :

a) Abondance plus grande des plasmodes.

b) Mise en évidence de myofibrilles non striées dans quelques-uns de ces plasmodes.

c) Présence de cellules araignées beaucoup plus nettes.

Il s'agit là d'un rhabdomyosarcome un peu moins indifférencié, plus aisément authentifiable dans son origine que ceux obtenus chez le rat à l'aide d'injections sous-cutanées de benzopyrène.

Le lot D fut soumis de la même façon à cinq injections sous-cutanées de méthylcholanthrène, mais cette fois en solution saturée dans l'éther. Cette solution met les souris en état de somnolence pendant quelques minutes. La plupart de ces souris ont été perdues par accident. L'une d'elles avait eu une tumeur à la cuisse. Deux autres ont pu être autopsiées. Sur la souris n° 357, sans tumeur apparente, nous avons trouvé une glande salivaire énorme, hypertrophie que l'examen histologique a permis d'attribuer à un adénome malin de la glande. La souris n° 358 portait une tumeur ulcérée de la paroi thoracique, qui est un épithélioma du type spino-cellulaire avec de nombreuses figures de mitose, très infecté aussi, avec une nette tendance à la suppuration.

3. Badigeonnages et injections de benzopyrène.

Le lot E reçut à la fois des badigeonnages (deux par semaine) et des injections (une tous les dix jours) de benzopyrène. Par suite de la mortalité trop élevée, nous avons interrompu le traitement après sept pinceautages et trois piqûres. Sur huit souris, deux seulement ont survécu, dont la souris n° 340 chez laquelle nous avons pu observer, quatre mois après la dernière application de benzopyrène, un adéno-car-

cinome de la glande mammaire, une volumineuse métastase pulmonaire de cet adéno-carcinome (à petites cellules), avec de vastes zones de dégénérescence et des kystes sanguins, et enfin un amas cellulaire suspect dans la corticale du rein, où l'on rencontre les mêmes petites cellules que dans le poumon (métastase probable de cet adéno-carcinome).

Parmi les souris qui ont succombé au cours du traitement, trois sont particulièrement intéressantes en raison des lésions locales qu'elles présentent. Il s'agit des souris n^{os} 304, 305, 306. Les deux premières ont reçu six badigeonnages et deux injections, la dernière sept badigeonnages et trois injections, d'une solution de benzopyrène à 1 p. 100.

Le tissu cellulo-adipeux, chez ces trois animaux, a été profondément modifié. Les vésicules adipeuses se trouvent morcelées, perdent leur éclat réfringent. Elles se dédifférencient en modifiant leurs noyaux qui, libérés de la cellule, deviennent polymorphes, les uns arrondis, les autres allongés, évoluant ainsi dans le sens plus indifférencié fibroblastique. D'autres sont deshabitées de noyaux et réduites ainsi à l'état de cavité avec une paroi rappelant par sa réfringence le collagène hyalin.

Cette évolution, dans le sens fibroblastique de la cellule adipeuse, peut amorcer une tumeur dont cette cellule dédifférenciée est le point de départ. Il ne semble pas que chez cette souris l'évolution soit encore foncièrement maligne, mais, chez un rat, traité par le méthylcholanthrène (trois injections sous-cutanées), nous retrouverons ces mêmes lésions de la cellule adipeuse dans un foyer de fibro-sarcome à son début. Nous insisterons à nouveau, plus loin, sur ce processus très intéressant.

Le tissu cellulo-adipeux ainsi modifié est très vascularisé et montre de nombreuses ectasies vasculaires.

Modifications viscérales des souris cancérisées.

1. *Sang.* Nous avons, à plusieurs reprises, prélevé du sang aux souris soumises aux agents cancérigènes et présentant ou

non des tumeurs, dans le but de rechercher les modifications possibles du nombre des globules blancs et les variations de la formule leucocytaire. En dehors des polynucléoses observées chez les souris dont les épithéliomas étaient infectés et de l'augmentation apparente du nombre des plaquettes sanguines chez ces mêmes animaux, nous n'avons pas rencontré d'autres modifications, bien que les solutions de ces carbures fussent des solutions dans du benzol.

Divers auteurs ont vu évoluer parallèlement des épithéliomas et des états leucémiques (Pearson, Burrows et Cook; Oberling, Sannié et Guérin; de Gaetani et Lanza; Bisceglie). Nous n'avons noté rien de semblable. L'épreuve du temps manque à ces expériences. Pour vérifier l'action des carbures cancérigènes sur le sang, nous avons expérimenté sur six souris blanches auxquelles nous avons injecté des doses très faibles de benzopyrène en solution dans l'éther, pour éliminer l'action du benzol. Après huit injections, espacées de dix jours, il n'y avait pas de réaction leucocytaire, mais nous avons constaté une augmentation des hématies granuleuses et des plaquettes.

2. *Foie*. Nous y avons trouvé, en général, un peu de stase sanguine.

3. *Poumon*. Nous avons signalé un cas de métastase pulmonaire.

4. *Rate*. Elle est habituellement congestionnée, sans présenter de réaction scléreuse accusée. Souvent, et particulièrement dans la rate de la souris n° 336, atteinte d'un volumineux épithélioma spino-cellulaire des téguments, il nous a été possible de mettre en évidence des gigantocytes en grande abondance, dont quelques-uns avaient phagocytés des polynucléaires.

5. *Rein*. Nous n'avons pas relevé de lésion apparente, sauf un cas de métastase d'un adéno-épithéliome mammaire (n° 340) et une vaste formation kystique chez la souris 352.

6. *Ganglions*. Sur les ganglions prélevés, nous n'avons pu examiner qu'un seul cas de métastase, d'un épithélioma spino-cellulaire cutané (n° 350) et, une autre fois, une réaction propre au ganglion du type plasmocytome (fig. 26).

7. *Testicule*. Les tubes séminifères nous ont toujours paru normaux. On remarque, parfois, une réaction hyperplasique en certains points de la glande interstitielle.

8. *Glandes mammaires*. Assez fréquemment, elles manifestaient un état d'adénomatose. Dans quelques cas, l'irrégularité dans la morphologie des cellules et les acini pleins, de volume inégal, avec des anomalies nucléaires, mais sans figure de mitose, marquent une tendance évolutive vers l'épithélioma.

9. *Glande thyroïde*. Nous avons retrouvé dans plusieurs thyroïdes des modifications qui avaient déjà été signalées dans la thèse de Bénelli. Ces transformations sont caractérisées par de l'adénomatose très accusée de la glande. Les vésicules, différentes de volume, sont jeunes pour la plupart, parfois incomplètement différenciées sous l'aspect d'un véritable blastème de cellules thyroïdiennes. Leur épithélium de revêtement est cubique, souvent disposé en deux ou trois couches de cellules. Il n'y a pas de mitoses, ni d'anomalies marquées. Nous n'avons pas remarqué de disposition à cellules hautes, réalisant des types excrétoires.

La colloïde est réduite et n'a pas la même chromaticité qu'à l'état normal. Elle paraît plus fluide dans certaines vésicules.

Par endroits, on note des formations kystiques parfois tellement développées qu'elles aboutissent à un seul et vaste kyste thyroïdien, comme pour la souris n° 323 (fig. 25). Dans ce cas il reste en bordure très peu de vésicules. La glande n'est plus qu'une grande cavité, contenant uniquement une colloïde anormale.

Dans le stroma, on rencontre quelques lymphocytes, non agminés, mais essaimés. On ne voit pas d'éosinophiles.

10. *Glandes salivaires.* La souris n° 357 a une sorte d'adénome malin d'une glande salivaire. Les limitantes sont conservées. Dans des cavités, inégales et différentes de forme, qui se réduisent à des lumières minimes, on voit une culture de petites cellules glandulaires qui se colorent en rouge par le muci-carmin. On remarque d'autres cellules de grandes dimensions, polyédriques, à côté de ces nids de petites cellules dont le tassement est tel que des métamorphoses régressives en résultent. On peut distinguer deux catégories de grandes vésicules :

1. Les vésicules dans lesquelles les cellules subissent une dégénérescence granuleuse.

2. Celles qui sont bourrées de noyaux.

Au milieu de cette adénomatose se trouvent des vésicules de cellules séreuses normales, et, à côté d'elle, un lobe séreux, non modifié de la glande.

11. *Glandes surrénales.* Sur les surrénales qui ont été examinées, une seule (n° 352) présente des modifications. La charge en lipides est raréfiée dans les zones glomérulée, fasciculée, mais surtout dans la zone réticulée. Cette dernière est extrêmement tassée. Il y a peut-être un peu plus de lymphocytes dans la zone interstitielle que dans une surrénale normale, surtout du côté de la médullaire où on note, en outre, de la cytolyse avec effondrement de nombreuses cellules.

Tout récemment, Lou y Chang a étudié les modifications des surrénales, chez des souris, au cours même de la cancérisation par le benzopyrène. La surrénale de la souris jeune se compose de trois zones : la zone corticale, la zone X de Howard-Miller et la zone médullaire.

La zone X est la partie qui entre en contact direct avec la médullaire. Chez la souris mâle, elle disparaît à l'âge de cinq semaines environ; chez la femelle elle peut persister jusqu'à trois à six mois. Une première gravidité la fait disparaître.

Au cours des applications de benzopyrène, à un lot de deux cents souris, Lou y Chang a constaté que les modifications des surrénales passent par deux phases :

1. Une phase de « rajeunissement » ou d'apparition de la zone X.
2. Une phase de « vieillissement », où la zone X disparaît pour faire place à la « réaction du cancer » d'Aron, c'est-à-dire à la disparition de l'état spongiocytaire de la zone fasciculée.

L'action du benzopyrène est identique, pour la première phase à celle des substances œstrogènes, qui provoquent également la réapparition de la zone X.

En résumé, sur trente souris badigeonnées au méthylcholanthrène, dix ont survécu plus de trois mois après le début du traitement et nous ont permis d'observer : huit épithéliomas spino-cellulaires dont l'un est associé à un fibro-sarcome, un lipo-sarcome et un adéno-épithéliome de la glande mammaire.

Par injections sous-cutanées de méthylcholanthrène, nous avons obtenu deux rhabdomyosarcomes, trois épithéliomas du type spino-cellulaire et un adénome malin de la glande salivaire, sur vingt-quatre souris, dont six seulement ont survécu au traitement; les autres ont succombé au cours des expériences ou ont disparu par accident.

Le méthylcholanthrène, dans les deux modes d'application que nous avons pratiqués, apparaît donc comme un puissant agent cancérigène, supérieur au benzopyrène, si nous comparons les résultats ainsi obtenus à ceux que Bénelli a réalisés sur les souris à l'aide du benzopyrène.

RATS

Nous avons mis en expérience plusieurs séries de rats noirs, blancs ou pie, traités par les mêmes solutions de méthylcholanthrène ou de benzopyrène que les souris. Toutes les injections ont été pratiquées, à la dose de 2/10 de cm3 et à l'aide d'une seringue de Pravaz, sous la peau de la région pectorale, après anesthésie de l'animal à l'éther, sous une cloche de verre. Chaque rat fut soumis à cinq piqûres, espa-

cées l'une de l'autre de dix jours, et reçut ainsi au total 1 centigramme de benzopyrène ou 5 milligrammes de méthylcholanthrène

1. Rats traités par le méthylcholanthrène.

Un premier lot comporte six rats. Un mois après le début des expériences, nous en avons perdu un, quelques minutes après la quatrième injection, à la suite de convulsions. Ce phénomène a été observé deux fois par Bénelli. A l'autopsie de ce rat, n° 300, on trouve, sous la peau, des dépôts jaunâtres de méthylcholanthrène et un petit nodule mou à la partie antérieure duquel convergent de nombreux petits vaisseaux.

Trois tumeurs apparaissent cinq mois après la mise en traitement, deux autres, cent soixante jours après. Elles ont, à ce moment, la grosseur d'une noisette et siègent au point des injections. Elles augmentent ensuite rapidement de volume.

L'une de ces tumeurs a été traitée, à la demande du Professeur Wangermez, par des injections d'adrénaline (1/2 cm³ d'une solution au 1/1.000ᵉ, deux fois par semaine), poussées, à la périphérie de la tumeur, vers la profondeur. A la sixième injection, elle s'est ulcérée; elle a diminué de volume. Deux jours après, elle s'est complètement éliminée, laissant à sa place une vaste ulcération, irrégulièrement arrondie et saignante, où l'on ne voit plus de tissu tumoral. Cette ulcération, rapidement infectée, a entraîné la mort de l'animal au bout de huit jours.

Les rats nᵒˢ 345, 346, 347 et 348 sont sacrifiés au cent quatre-vingtième jour. Les tumeurs ont alors la grosseur d'une mandarine et présentent toutes le même aspect macroscopique, de type sarcomatoïde. Elles se laissent facilement énucléer, sauf dans la profondeur où elles adhèrent parfois aux muscles sous-jacents. De consistance ferme, elles se montrent blanchâtres à la coupe, souvent avec des zones rosées moins dures. Nous n'avons pas trouvé de métastases apparentes dans les organes des animaux autopsiés.

Deux rats ont été greffés avec la tumeur du n° 345. L'un d'eux a développé, au bout d'un mois, au niveau du greffon, une tumeur semblable à la précédente. Il est mort un mois et demi après l'opération. Nous n'avons malheureusement pas pu passer cette tumeur en série.

Les trois rats, formant un deuxième lot, ont succombé à la suite d'une pneumococcie, un mois et demi après la première injection. Des examens des tissus du point d'injection, des poumons, du corps thyroïde, du foie et de la rate ont été pratiqués. Les poumons présentent des foyers de bronchopneumonie. Dans la thyroïde de ces rats n^{os} 324, 325 et 328, nous avons retrouvé des modifications du même genre que celles décrites à propos des souris.

Un troisième lot, également de trois rats, a été soumis à la fois à des injections et à des badigeonnages de méthylcholanthrène. Les rats résistent mieux que les souris à ce traitement combiné, mais les pinceautages ne déterminent aucune modification locale. Les poils ne tombent pas et la peau conserve son apparence normale, même après quinze applications du produit.

Ces trois rats ont été perdus dans les mêmes conditions que les précédents.

Examen histologique des lésions.

I. *Lésions initiales* (fig. 22). — Nous avons pu observer les lésions initiales produites par le méthylcholanthrène chez le rat n° 300. Cette étude avait été amorcée au cours des expériences sur le benzopyrène exposées dans la thèse de Bénelli; ce dernier avait trouvé au point d'injection du produit des lésions musculaires avec cellules géantes et des dépôts de cholestérol.

Nous avons remarqué dans de nombreux cas, chez des animaux n'ayant pas encore développé de tumeur, une cholestérose locale très accusée, avec présence de cellules géantes de corps étranger (fig. 18).

Les lésions du tissu adipeux sont particulièrement nettes. Nous y avons déjà fait allusion lors de la description de la région injectée chez des souris traitées par le benzopyrène.

Hématéine - érythrosine - safran. Le tissu adipeux, en voie de résorption, est réduit à quelques vésicules autour desquelles s'est constitué un réseau de tissu fibreux assez dense. Les résidus de la lipolyse envahissent ce tissu fibreux sous forme d'un dépôt de cristaux de cholestérol. Ces déchets déterminent des fissures, des clivages dans le tissu fibreux.

Les cellules graisseuses lipolysées forment des lacs qui, en se réunissant, donnent lieu à de vastes cavités à disposition aréolaire. On voit toutes les transitions entre le tissu adipeux envahi par la sclérose et le tissu adipeux aréolaire, spongieux. La graisse semble être passée du tissu labouré de sclérose dans des sortes de collecteurs formant des lacs huileux.

Dans le tissu scléreux, il y a une véritable culture de fibrocytes normaux, avec, à côté d'eux, des cellules à noyau vésiculeux, à gros nucléole. Il existe là un grand polymorphisme cellulaire, avec de nombreuses anomalies nucléaires. La collagénèse est très abondante. Parfois, la pullulation des fibrocytes envahit le bloc de collagénèse qui sert de support et donne naissance à des dispositions qui ressemblent à des cellules géantes; il s'est formé une sorte de collagénèse à leur intérieur. Ce sont des plasmodes devenus scléreux.

Il existe des foyers où la pullulation cellulaire est plus dense : là, beaucoup de cellules affectent un caractère lymphocytoïde de lymphocytes histogènes.

Les vaisseaux sont rares et effacés, peu reconnaissables. Ceux que l'on rencontre sont difficiles à définir : ils présentent des processus de thrombose.

En somme, on trouve deux types cellulaires dans cette sorte de fibroblastome ou conjonctivome : *a*) des cellules conjonctives de tout âge, évoluant du fibroblaste au fibrocyte; *b*) des cellules lymphocytoïdes, d'origine non diapédétique, étant donné la rareté des vaisseaux, mais d'origine tissulaire.

Les glandes sudoripares sont perdues dans le tissu de réaction fibreuse; elles sont dissociées. Les glandes sébacées sont bouleversées dans leur forme et leur distribution par une réaction scléreuse de voisinage. Certaines de ces glandes ont résorbé leur graisse et sont tombées dans un état d'adénomatose sébacée.

Le tissu musculaire est cerné par le processus hyperplasique fibroblastique et il existe des territoires où le muscle lui-même est envahi de proche en proche.

On ne note pas de réaction leucocytaire, en particulier pas de polynucléaires, dans ce tissu. Les lymphocytes paraissent nés sur place, aux dépens du tissu réticulo-endothélial local.

Ziehl-Neelsen. Les fibres musculaires sont à l'état dissocié. Celles qui sont dégradées et même en voie de dégénération, ont conservé leur hémoglobine et sont colorées en rouge. Cette coloration permet aussi de définir les mastzellen. Les vaisseaux ne sont pas nombreux.

Hématoxyline - Van Gieson. La plupart des éléments cellulaires sont noyés dans un collagène abondant, assez dense, qui devient rapidement adulte, après être passé par une phase fibrillaire de précollagène.

En résumé, il s'agit d'une fibroblastomatose à allure de fibro-sarcome, ayant pour point de départ le tissu cellulo-adipeux, avec des évolutions de type lipo-sarcome; les muscles eux-mêmes sont envahis par la néoplasie.

Le méthylcholanthrène présente des propriétés sclérosantes considérables, qui apparaissent particulièrement au niveau des glandes sébacées et sudoripares.

II. *Description des tumeurs.* — Nous avons constaté chez les rats, traités par le méthylcholanthrène, trois types de tumeurs :

1. Fibro-sarcome, déjà étudié à l'occasion de la description des lésions initiales.

2. Rhabdomyosarcome, ou plus exactement sarcome mixte, à la fois rhabdomyoblastique et fibroblastique (fig. 19, rat n° 346).

3. Sarcome fibroblastique pur (rats n^{os} 345, 347 et 348).

Rhabdomyosarcome (n° 346). Cette tumeur diffère des rhabdomyosarcomes déjà observés chez les rats traités par le benzopyrène (voir thèse Bénelli) par l'abondance plus grande du collagène, formé de grosses fibres teintées en bleu par le trichrome, et du précollagène, coloré en rouge.

Sur les bords de la préparation, on trouve des fibres musculaires striées, dédifférenciées. Dans certains foyers, ces fibres n'existent plus qu'à l'état de résidus; leur myoplasme s'est dégradé et donne naissance à une abondante culture de noyaux accumulés, formant un véritable nucléoblastème.

La tumeur est en pleine prolifération et la densité des éléments cellulaires est parfois très grande. Dans certains nids, les cellules sont petites, arrondies, tassées les unes contre les autres; en d'autres points, elles sont oblongues, en fuseau, avec des réactions de collagénèse discrète, souvent accusée, et de précollagénèse. Ailleurs, la disposition des cellules est caténaire. On trouve quelques mitoses anormales.

Les plasmodes ne sont pas nombreux, mais on note la présence de quelques cellules araignées et aussi de certains éléments à noyaux dégradés, parfois monstrueux, qui sont en voie de prolifération.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de myofibrilles, ni de disposition de réticuline dans cette production. Le carmin de Best n'a pas révélé la présence de glycogène.

En résumé, cette tumeur revêt les caractères d'un sarcome mixte, à la fois rhabdomyoblastique et fibroblastique, dans lequel pullulent des fibrocytes et des myocytes, à côté d'éléments d'origine musculaire.

Sarcome fibroblastique (fig. 20). Les différentes colorations montrent qu'il existe une démarcation assez nette entre les

fibres musculaires situées à la périphérie du fragment et la tumeur.

Les cellules sont très abondantes, tassées les unes contre les autres. La collagénèse est réduite et les vaisseaux sont très nombreux, quelques-uns sans paroi propre.

May-Grünwald-Giemsa. La tumeur paraît formée par une culture pure de cellules fusiformes, parfois très longues, disposées bout à bout et juxtaposées, mais toutefois séparées les unes des autres. Elles ne forment pas de syncitium. Certains faisceaux sont coupés en travers. La cellule donne alors l'image d'un corps arrondi, muni d'un noyau plus ou moins apparent, suivant l'incidence des coupes. Les noyaux, pour la plupart clairs, sont centrés par un nucléole basophile.

Il y a peu de plasmodes. Les mitoses sont assez rares, mais on observe de nombreuses amitoses. Pas de mastzellen, ni d'éosinophiles. On ne note pas de réaction lymphocytique du stroma.

La tumeur est née aux dépens du tissu conjonctif et ne tire pas son origine de la fibre musculaire.

Il s'agit d'un sarcome fibroblastique, constitué par une culture pure de fibroblastes.

Il est à remarquer que toutes ces tumeurs ont donné un résultat négatif en ce qui concerne la recherche du glycogène, pratiquée uniquement par la méthode de Best. Mais on sait que cette recherche exige l'emploi de méthodes très diverses, car, l'une de ces méthodes peut donner un résultat positif, l'autre non. Il en est du glycogène comme de l'amyloïde. Pour le démasquer il faut employer plusieurs méthodes. La recherche de la réticuline par la technique de Foot a été également négative. Nous n'avons pas observé de tumeur du type réticulo-endothélio-sarcome.

2. Rats traités par le benzopyrène.

Sur dix-neuf rats qui ont subi des injections sous-cutanées de benzopyrène, onze ont vécu plus de trois mois. Ces derniers ont tous présenté des tumeurs sarcomateuses au point

des injections. Ces tumeurs ont apparu entre trois mois et demi et cinq mois après la première piqûre. Nous n'insisterons pas sur l'aspect histologique de ces sarcomes qui sont du même type que ceux déjà décrits dans la thèse de Bénelli et dans le travail de MM. Sabrazès, Bideau et Bénelli.

En résumé, si nous comparons l'action respective du méthylcholanthrène et du benzopyrène, sur le rat, nous constatons que ces deux agents cancérigènes permettent d'obtenir, chez cet animal, des résultats à peu près identiques. En effet, tous nos animaux, qui ont survécu assez longtemps, ont développé des sarcomes de mêmes types microscopiques, à quelques exceptions près. Avec le benzopyrène, les tumeurs sont peut-être plus précoces dans leur apparition. Mais ce n'est là, semble-t-il, qu'une question de technique : nous avons utilisé une solution de benzopyrène (au 1/100e) plus concentrée que la solution de méthylcholanthrène (au 1/200e). Ainsi, les rats traités avec la première solution ont reçu une dose de substance active double par rapport à celle de l'autre carbure.

La question se pose toujours, de savoir s'il y a une prédisposition au cancer spontané tenant à l'âge. Les expériences rapportées dans la thèse de Bénelli, montrent que les rats adultes sont facilement cancérisables. Les rats, que nous avons cancérisés à notre tour, sont les uns des sujets d'âge mûr, les autres des sujets jeunes (six mois et même trois mois). Nous pouvons donc conclure que par le méthylcholanthrène et le benzopyrène, on réussit aisément à cancériser les animaux jeunes, comme les animaux âgés.

CHAPITRE IV

Production chez le lapin de réactions du squelette quasi-tumorales par injections intra-articulaires de 1.2 benzopyrène et de méthylcholanthrène

A notre connaissance, on n'a pas encore réalisé de tumeurs malignes à l'aide de goudron ou de carbures cancérigènes injectés dans les os ou les articulations.

Fisher a provoqué, une seule fois, un abcès localisé avec ostéosarcome de l'extrémité inférieure du fémur, après introduction d'un tube de radium dans l'articulation du genou d'un lapin.

O. Schürch et E. Uehlinger ont disposé une aiguille contenant une petite quantité d'un sel de radium entre le périoste et l'os maxillaires, chez le même animal. Ils ont obtenu ainsi, au bout de deux ans, un sarcome ostéogénique au niveau du point d'application du radium.

Plus tard, ils ont utilisé la même technique au niveau du fémur. Sur vingt-cinq lapins, cinq ont développé localement un sarcome ostéogénique typique, accompagné parfois de métastases.

Lacassagne a pu observer récemment des ostéosarcomes de la selle turcique, consécutifs à l'introduction d'un tube de radium dans l'hypophyse de lapins.

Par contre, les essais tentés par divers auteurs soit à l'aide du goudron, soit à l'aide d'hydrocarbures synthétiques, sont demeurés négatifs.

Ainsi, Lacassagne n'a pas noté de modifications appréciables de l'articulation du genou, à la suite d'injections de 1.2.5.6 dibenzoanthracène.

Jean Bernard a réalisé, à l'aide d'injections de goudron cancérigène dans le canal médullaire de la diaphyse de huit rats et d'un singe, des hyperplasies osseuses bénignes.

Baccarini a pratiqué des injections de goudron, en solution dans le benzol, dans l'articulation du genou de lapins splénectomisés ou orchidectomisés, dont quelques-uns recevaient, en outre, des badigeonnages cutanés de goudron non dilué. Il n'a pu produire de prolifération atypique aux dépens des tissus articulaires.

A la Fondation Bergonié, MM. Sabrazès et de Grailly, en opérant sur la souris blanche, n'ont pas obtenu de résultats avec le goudron injecté dans les articulations de cet animal.

Nous avons repris ces expériences, avec le benzopyrène et le méthylcholanthrène. Dans ce but, nous avons pratiqué, d'abord chez le rat et le cobaye, des injections dans l'interligne radio-carpien de la patte antérieure droite. Des réactions locales marquées se sont manifestées. En effet, trois rats soumis à une première injection de 2/10es de centimètre cube d'une solution benzénique de benzopyrène au 1/100^{e}, ont présenté des lésions inflammatoires importantes au niveau de la patte inoculée : celle-ci, rapidement dénudée et congestionnée, a augmenté de volume. Peu à peu, elle s'est recroquevillée, ulcérée et s'est amputée spontanément. Un des rats est mort au bout d'un mois. Sur les deux survivants, le rat n° 335, est porteur, après cinq mois, d'une tumeur de la grosseur d'une noix, développée sur le moignon d'amputation qu'elle emprisonne complètement. Elle n'est pas adhérente à la peau et montre, à la coupe, une partie rosée et une partie blanchâtre. Au point de vue histologique, on ne trouve pas de point de départ osseux ou articulaire. Il s'agit d'un sarcome fibroblastique, avec de vastes zones dégénérées, né aux dépens du tissu cellulaire sous-cutané, provoqué sans doute par une petite quantité de la solution cancérigène qui a fusé dans cette région au cours de l'injection (fig. 13).

Deux cobayes, traités de la même façon, sont morts de pasteurelloses, après avoir reçu trois injections, à la même dose et à dix jours d'intervalle. Il est d'ailleurs difficile de retrouver l'interligne après la première injection, par suite du gonflement des pattes. Celles-ci, examinées au microscope, n'ont montré qu'une réaction fibro-conjonctive.

Devant l'échec de nos premières tentatives sur le rat et le cobaye, nous avons poursuivi nos expériences sur le lapin. Cet animal présente des articulations plus facilement accessibles et une résistance plus grande que le rat ou le cobaye à l'action toxique possible du produit employé. Mais il a l'inconvénient de se montrer à peu près réfractaire au traitement par les hydrocarbures synthétiques. Plusieurs auteurs en ont fait la constatation expérimentale (Lambret, Driessens et Cornillot — Schürch et Winterstein). Nous avons soumis nous-même trois lapins à des injections intra-veineuses d'une solution de benzopyrène au 1/1000e, dans l'éther. Nous avons fait au total huit injections de deux gouttes, espacées de quinze jours. Un de ces lapins, sacrifié cinq mois et demi après la première injection, n'a pas présenté de modifications sanguines ou organiques.

Nos résultats devaient être plus heureux à la suite d'injections intra-articulaires, qui nous ont permis d'obtenir des réactions osseuses hyperplasiques, rappelant l'ostéosarcome et des modifications intéressantes du côté de la synoviale.

Nous avons mis en expérience dix lapins, traités de la façon suivante :

4 lapins, reçurent des injections de benzopyrène dans l'articulation radio-carpienne droite;

2 lapins, reçurent des injections de méthylcholanthrène dans l'articulation radio-carpienne droite;

3 lapins, reçurent des injections de benzopyrène dans le genou droit;

1 lapin, reçut des injections de benzopyrène dans les tissus péri-articulaires du coude droit.

Nous avons utilisé les solutions cancérigènes habituelles c'est-à-dire solution benzénique de benzopyrène au 1/100e, de méthylcholanthrène au 1/200e. L'articulation radio-carpienne et celle du genou nous ont paru particulièrement favorables pour nos recherches. A ce niveau, on pénètre facilement dans l'interligne articulaire. Nous avons employé des aiguilles fines qui évitent par ailleurs de traumatiser l'article et empêchent, par l'orifice fin qu'elles laissent dans les tissus, le liquide de refluer. La patte symétrique était toujours respectée pour servir de témoin.

Nos lapins ont reçu ainsi, après asepsie locale à l'alcool iodé, cinq injections de 2/10es de centimètre cube de benzopyrène ou de méthylcholanthrène, espacées au moins de quinze jours. Nous avons suivi l'évolution des lésions par le palper comparatif avec la patte saine et à l'aide de radiographies. Les réactions hyperplasiques ont apparu en moyenne quatre mois après le début du traitement.

Nous n'avons perdu que deux lapins, probablement à la suite d'intoxication par le produit administré.

I. Lapins injectés dans l'articulation radio-carpienne.

Nous avons sacrifié deux lapins ainsi traités. L'un d'eux a reçu trois injections très espacées (tous les deux mois environ) de benzopyrène; l'autre cinq injections du même carbure; les quatre premières ont été pratiquées tous les quinze jours; la dernière à un mois d'intervalle de la quatrième. Ces deux lapins ont été l'objet d'une communication de MM. Sabrazès, Bideau et nous-même, parue dans la *Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, du 22 août 1937. Nous la reproduisons ici :

Lapin n° 342. Poids : 2 kg. 450, au début de l'expérience. Injection de 1.2 benzopyrène dans l'articulation radio-carpienne droite. Le 18 décembre 1936, le 25 février et le 22 avril 1937. La première piqûre a déterminé un gonflement passager de la région articulaire; ce gonflement a rétrocédé au bout d'une quinzaine de jours.

Le 22 avril 1937, les extrémités osseuses sont un peu hypertrophiées et, très rapidement, la tuméfaction a augmenté de volume : elle est surtout apparente au niveau de l'épiphyse radio-cubitale, qui est déformée en massue. L'interligne articulaire est libre. L'extension est à peu près normale; la flexion, par comparaison avec la patte saine, est diminuée de moitié.

La peau n'est pas modifiée : non épaissie, elle glisse aisément sur les tissus sous-jacents. On note seulement une chute des poils sur la face antéro-interne de la patte La marche est normale.

Les radiographies (1) montrent un accroissement de volume des épiphyses radiale et surtout cubitale avec, à ce niveau, des zones nettes de décalcification.

La corticale du cubitus paraît interrompue en un point (tumeur à évolution maligne). Les os du carpe présentent également des lésions destructives. Les interlignes articulaires ont disparu en presque totalité (fig. 1).

Le lapin est sacrifié le 29 juin 1937, six mois et demi après le début de l'expérience, et deux mois après l'apparition de la tumeur. L'état général est bon. Pas d'amaigrissement. Poids : 2 kg. 500.

Après incision de la peau, les tissus péri-articulaires ne présentent pas de modifications appréciables.

On note une voussure considérable de l'articulation radio-carpienne dont le volume est environ triple de celui de l'articulation saine. L'interligne articulaire n'est plus visible.

La synoviale est régulièrement épaissie, de coloration jaune-rougeâtre. Elle ne présente pas de fongosités, ni d'ulcérations. Pas d'épanchement dans la cavité articulaire.

Il existe une tuméfaction osseuse au niveau de l'épiphyse radio-cubitale. Le cubitus est déformé en bloc, mais il prolifère vers sa portion libre, sous forme d'une production régulière, qui englobe le cinquième tendon extenseur, et surtout

(1) Les radiographies ont été interprétées par M. le docteur Parneix, professeur à l'Ecole de Santé navale. Nous lui exprimons tous nos remerciements.

du côté de sa face dorsale et profonde où il donne naissance à une masse irrégulière, qui s'étend vers le radius. Cette masse, de consistance osseuse, recouvre les deuxième, troisième et quatrième tendons extenseurs, et empiète sur un tendon qui s'insère sur l'un des métacarpiens (homologue d'un radial externe ?)

Le radius a proliféré aussi, en particulier vers sa face interne, où il forme une sorte d'éperon saillant.

Le cartilage des surfaces articulaires radiale et cubitale est presque partout inégal, ulcéré, érodé. On retrouve les divers os du carpe mais ils sont noyés dans une masse mollasse, d'un tissu conjonctif proliférant; ils sont en partie détruits. Les têtes des métacarpiens sont un peu hypertrophiées. Leur surface articulaire présente, par places, des pertes de substance cartilagineuse.

L'épiphyse radio-cubitale, à sa partie inférieure, moyenne, supérieure, les os carpiens, la tête des métacarpiens sont immergés après fixation au Bouin, dans un liquide décalcifiant.

On prélève à part, d'un coup de ciseau, une production osseuse antérieure, ayant pour origine l'épiphyse cubitale : elle est de consistance molle. On prélève aussi des fragments de synoviale. On en fait, après fixation au Bouin, sans décalcification, l'inclusion à la paraffine. Les coupes au microtome ont été aisées, ce qui prouve que le tissu ossiforme qui le constituait, n'était pas de l'os adulte complètement calcifié.

Examen histologique de la production osseuse cubitale antérieure. Colorations à l'hématéine-érythrosine-safran et à l'hématoxyline au fer-picro-ponceau.

Dans un tissu fibroïde et chondroïde, on voit des nids et des nappes d'un tissu conjonctif bourré de cellules très polymorphes, fusiformes, oblongues, parfois globuleuses, parfois plus étalées, anguleuses; elles appartiennent à un tissu jeune qui donne un tableau histologique sarcomatoïde.

Beaucoup de ces cellules ont un gros noyau, à contour accidenté; leur cytoplasme est faiblement acidophile, souvent peu

distinct; parmi ces cellules, il en est à noyau sphérique ou ovalaire, très chromophile. Il en est qui présentent des figures d'amitose (fig. 2).

On voit, en divers points de ces coupes, plaqués sur des travées ossiformes, des ostéoblastes accumulés. Les vaisseaux sont fort nombreux dans les espaces où les cellules abondent; ils sont de formation récente, mal structurés, bordés par les cellules du stroma et non par un endothélium (fig. 2). La collagénèse est çà et là, assez accusée sous forme de fibrilles grêles et onduleuses.

A côté de ces nappes de cellules, on rencontre des îlots de cellules cartilagineuses, ainsi que du tissu osseux; ce dernier est, soit d'aspect normal, soit ostéolysé au contact d'ostéoclastes. Souvent, le tissu osseux est disposé en îlots bordés par une moelle plaquant sur ce tissu des cellules ostéoblastiques nombreuses. Les territoires de moelle osseuse sont, les uns fibreux, pauvres en éléments cellulaires, d'autres très riches en cellules n'appartenant nullement à la lignée hématopoïétique, mais dérivées du tissu réticulo-endothélial de la moelle. Ce tissu réticulo-endothélial ne prolifère généralement pas en l'état. Il ne révèle pas un réseau de réticuline (technique de Foot), il se résout en éléments cellulaires polymorphes, plus ou moins denses.

Dans ces régions, de l'os, en voie de mortification, au milieu des foyers de prolifération cellulaire (fig. 3), voisine avec un tissu osseux vivant, soit bien constitué à cellules osseuses, étoilées serties dans de l'osséine, soit en voie de développement et passant par des stades d'ostéoblastes marginaux (fig. 4) et de préosséine.

Le revêtement fibreux du périoste est considérablement épaissi et la couche ostéogène a surtout proliféré, donnant des cellules ostéoblastiques qui élaborent de l'osséine; d'autres cellules produisent une moelle exclusivement formée par des nappes de cellules de type histiocytaire et fibroblastique. Des fibres de Scharpey orientent les productions sous-jacentes du tissu préosseux et osseux mal calcifié, émanation de la couche ostéogène du périoste.

Le *muci-carmin*, qui teint en rouge vif la chondrine, montre que le cartilage est présent et même exubérant dans les coupes de cette production.

Il y a non seulement ostéoblastose, mais encore chondroblastose active. Il existe aussi de nombreux territoires myxomatoïdes, à cellules rondes ou étoilées, à substance fondamentale colorée en rouge, et des foyers d'histioblastose et de fibroblastose.

May-Grünwald-Giemsa. Ce réactif différencie par ses nuances de coloration les zones ostéoïdes des zones ostéoblastiques, la substance chondroïde de celle qui est chondroblastique. On ne constate aucune réaction leucocytaire.

Le *carmin de Best* ne révèle en aucun point la présence d'une charge glycogénique exagérée.

L'épiphyse radio-cubitale, les os carpiens, présentent des bouleversements de même ordre; lésions, foyers d'hyperplasies absolument identiques à ce que nous venons de décrire. Rien de semblable dans les os correspondants de la patte saine, ainsi que nous l'indiquerons dans une description parallèle.

La région épiphysaire radio-cubitale moyenne présente des nappes cellulaires, dans les espaces médullaires, qui témoignent d'une grande activité de développement, et cela jusqu'aux parties supérieures de l'épiphyse.

La synoviale, plus riche en cellules, plus vascularisée, plus dense et plus compacte que la synoviale de l'article sain, ne montre pas de formations tubulées mucipares. Dans l'un des fragments de la synoviale, on voit, non loin du bord libre, un îlot rond de structure chondroïde, qui témoigne d'une incitation de cette membrane à l'hyperplasie et à la métaplasie dues à l'action locale du benzopyrène (fig. 5). Ce fait mérite d'être retenu. Il est signalé pour la première fois.

Faisons un examen comparatif des tissus péri-articulaires et articulaires de l'articulation radio-carpienne normale et pathologique (lapin 342, ayant une tumeur).

1° Etat normal (*témoin*) :

Tissu péri-articulaire juxta-périostique.

Que trouve-t-on, la peau ayant été enlevée ? Un tissu conjonctif à grandes travées de collagène, onduleuses; des cellules conjonctives aplaties par la densité des faisceaux, parfois un amas de fibrocytes plus compact, tout cela pauvrement vascularisé. On examine cinq segments. Dans certains de ces segments, on remarque quelques cellules adipeuses incluses dans le collagène. L'aspect est toujours à peu près le même.

Tête métacarpienne à l'état normal. On voit le périoste normal, l'encroûtement du cartilage, l'os spongieux, tout cela très régulièrement distribué; la moelle est formée par des cellules adipeuses, à l'exclusion ou presque, de tout autre élément cellulaire; elle est peu vascularisée; elle n'est pas hémopoïétique : tableau uniforme contrastant singulièrement avec le squelette et le tissu médullaire pathologique examinés par comparaison.

Première et deuxième rangée carpienne. Même aspect : os spongieux revêtu de cartilage; à noter l'engrènement en fine dentelure du cartilage dans l'os. La moelle est presque partout graisseuse.

Synoviale. Texture conjonctivo-adipeuse. Revêtement polystratifié en certains points, unistratifié ailleurs. Parfois, au milieu du tissu adipeux, on voit des territoires riches en collagène, collagène non disposé en nodules; ni productions osseuses, ni productions cartilagineuses. Etat végétant normal de la synoviale, sans grosses digitations.

Plusieurs segments examinés ont présenté le même aspect.

Epiphyse radio-cubitale normale. L'os spongieux est à moelle graisseuse et, en quelques points, conjonctivo-adipeuse. Moelle très peu hémopoïétique. Le périoste fibreux et le périoste ostéogénique sont repérés et apparaissent parfaitement normaux.

2° Lapin porteur de la tumeur (cas 342).

Complétons par une étude comparative avec la patte normale témoin, ce que nous avons dit plus haut.

Les téguments péri-articulaires jusqu'au périoste ont même texture que chez le témoin, mais sont tuméfiés, œdémateux.

Cubitus au ras de la portion articulaire :

a) *Hématoxyline à l'alun de fer.* Tissu complètement transformé. Périoste en désorientation productive de tissu ossiforme conformément à la description déjà donnée ci-dessus. Les espaces médullaires, en activité de prolifération, montrent énormément de cellules de type polymorphe histiocytaire. L'os est morcelé. A côté de parties détruites il se forme de l'os nouveau plaqué d'ostéoblastes. Des formations de cartilage existent : elles se font sans ordination, de divers côtés (fig.6). Vascularisation considérable dans les zones en activité de prolifération du tissu réticulo-endothélial médullaire. Les cellules qui résultent de cette activité de prolifération varient de volume et de forme : oblongues, en fuseau court, plus étalées, à cytoplasme anguleux, à noyau ovalaire, tantôt clair, tantôt à chromatine plus dense. Ces cellules présentent des anomalies nucléo-cytoplasmiques.

On voit des figures d'amitose; on ne rencontre que de rares figures de mitose; elles ne sont pas douteuses.

b) *May-Giemsa.* On a encore plus l'image d'une tumeur. Les éléments à cytoplasme acidophile peuvent être plus ou moins volumineux et constituer, tant ils sont denses par places, une véritable culture cellulaire. Parfois ces cellules sont en forme de raquette, le noyau étant refoulé à une extrémité. Sur ce noyau clair tranche une partie marginale condensée, plus chromophile. Cartilage bien différencié, mais irrégulièrement disposé; de même pour le tissu osseux. Des foyers de cellules polymorphes représentent l'élément tumoral qui manifeste des caractères histologiques de sarcome ou de fibro-sarcome (fig. 7). Pas de suppuration. Aucune infiltration leucocytaire ou plasmocytaire.

c) *Muci-cărmin*. A côté du tissu cartilagineux, dont la substance fondamentale se colore en rouge vif, d'autres foyers sont chondroïdes et d'autres myxoïdes. On voit des territoires de tissu osseux adulte à côté de bandes ostéoïdes où les ostéoblastes sont en voie de différenciation et où les logettes ostéoplastiques sont insuffisamment formées, ce qui différencie ces foyers des territoires osseux voisins, à cellules osseuses dentelées et à osséine adulte, avec lesquels d'ailleurs ces zones ostéoïdes se continuent par différenciations graduées.

Dans le cartilage, le muci-carmin colore la coque du chondroplaste, et, plus ou moins, la substance fondamentale en rose, parfois en rouge vif. L'os vrai formé est à peine coloré en jaune terne, grisâtre, par le muci-carmin, tandis que tout le cartilage est rose avec les dégradations indiquées.

Certaines régions montrent encore l'engrènement du cartilage à l'os. Il est des points où le cartilage n'est plus qu'une nappe chondroïde.

Il existe d'autres territoires plus difficiles à étiqueter, de nature myxoïde; d'autres subissent des mutations plus spécifiquement cartilagineux; cela se passe au-dessous du périoste fibreux, épaissi, de l'épiphyse.

Il y a donc là une sorte de production quasi-tumorale complexe dans laquelle prolifère un tissu conjonctif à cellules polymorphes d'origine périostique et sous-périostique et un tissu réticulo-endothélial issu des espaces médullaires. Ce tissu s'est hyperplasié et a pris une tournure sarcoïde; il est très riche en cellules conjonctives polymorphes bordant des vaisseaux très nombreux sans paroi propre endothéliale. Ce tissu subit des évolutions myxoïdes, chondroïdes et chondromateuses, ostéoïdes et ostéomateuses.

d) *Carmin de Best*. Os vrai en rose. Substance chondroïde rose et cartilagineuse en rose plus terne. L'os adulte est strié de rose ou de rouge vineux. La moelle en hyperplasie est rose. Il est des nappes d'un tissu plus lâche, chromophobe, très vascularisé, avec cellules étoilées ou en fuseau. La graisse des espaces médullaires a été à peu près partout résorbée.

Jamais d'évolution dans le sens myéloplastique sanguiformateur. Pas de cellules d'infiltration. Il est des nids de cellules qui justifieraient l'appellation d'histiocytome à point de départ médullaire (fig. 8) et périostique; les différenciations du tissu néoplasique rappellent le tissu du mésenchyme lorsqu'il va donner du tissu conjonctif, du tissu cartilagineux, du tissu osseux.

Carpe. — a) *May-Giemsa*. Du côté du périoste et plus profondément, tissu conjonctif riche en cellules rappelant l'image des foyers actifs déjà décrits. Cela tourne au conjonctivome et au chondrome; aucune cellule d'infiltration leucocytaire, pas d'évolution myéloïde.

b) *Hématoxyline à l'alun de fer*. On constate le morcellement du squelette, la transformation désordonnée des tissus du squelette; les évolutions ostéoïdes, chondroïdes et chondromateuses. L'activité de prolifération du périoste et du stroma des espaces médullaires est manifesté.

c) *Hématéine-érythrosine-safran*. Cette coloration montre bien les diverses catégories de tissus, les phénomènes de prolifération histiocytaire dans la moelle, avec des cellules en raquette; le processus d'ostéoblastose ressort nettement de ces préparations.

d) *Muci-carmin*. Les îlots de cellules cartilagineuses, parfois multiples dans une même logette, sont très nets, signature d'hyperplasie. Les chondroplastes sont d'un rouge éclatant. Les territoires myxoïdes apparaissent nettement. On rencontre des foyers chondroïdes dans lesquels les capsules sont à peine formées.

e) *Carmin de Best*. On trouve une zone où le tissu s'est différencié en cellules à deux ou trois noyaux accidentés ou globuleux. Ces plasmodes (fig. 9) sont dans un espace médullaire au milieu d'un tissu conjonctif assez évolué. Il ne s'agit nullement de mégacaryocytes. L'orientation des plasmodes se fait

à partir des cellules lymphoïdes essaimées, cellules qui sont d'origine réticulo-endothéliale.

Le tissu est composite et du même type que celui déjà décrit. En un point, il y a prédominance de tissu à grandes cellules lymphoïdes, non différenciées suivant une lignée hémopoiétique, et de tissu réticulo-endothélial à cellules géantes multinucléées plus ou moins juxtaposées, cellules à noyaux distincts non bourgeonnants.

La comparaison entre l'articulation témoin et l'articulation malade (néoplasique) est donc des plus suggestives : il y a du côté tumeur, un bouleversement considérable et de tels phénomènes de métaplasie et d'hyperplasie qu'on ne peut se défendre de conclure à un néoplasme.

Lapin n° 338, porteur d'une tumeur.

Les lésions, les bouleversements, les hyperplasies rencontrées au niveau de l'articulation radio-carpienne de ce lapin sont superposables à celles que nous venons de décrire. L'animal a reçu cinq injections de benzopyrène. La tuméfaction osseuse a apparu quatre mois après le début du traitement. La description clinique, radiographique et histologique des modifications du squelette ainsi suscitées, diffère très peu de celle du lapin précédent : chez le n° 338, l'épiphyse radio-carpienne est un peu plus volumineuse; il existe également une production osseuse très marquée, mais qui siège sur la face antéro-interne du radius; enfin la tumeur n'englobe pas les tendons extenseurs (fig. 1, étage inférieur). Un prélèvement a précipité le développement de la masse.

La description des modifications histologiques ainsi obtenues cadre point par point avec celle du lapin 342.

Deux lapins ainsi injectés au benzopyrène sont vivants et présentent les mêmes signes cliniques et radiologiques, qui ont apparu au cours du quatrième mois du traitement.

Sur deux autres lapins, traités dans les mêmes conditions que les n^{os} 342 et 338, mais avec du méthylcholanthrène (solution au 1/200^{e}), l'un a succombé trois mois après le début des

expériences, avec des lésions encore peu accusées. Le deuxième a une tuméfaction marquée de l'articulation radio-carpienne droite, dont les radiographies sont superposables à celles de la figure 1.

Il reste donc trois lapins actuellement en vie. Sur les conseils de notre Maître, le Professeur Sabrazès, nous laissons vivre ces animaux pour savoir s'il s'agit soit de véritables tumeurs malignes évolutives, du type ostéosarcome, soit de tumeurs bénignes, soit d'hyperplasies pseudo-tumorales susceptibles de régresser.

II. — Lapins injectés dans l'articulation du genou droit.

Les trois lapins de ce lot ont reçu chacun, à trois semaines d'intervalle, quatre injections de 2/10 de cm^3 d'une solution de benzopyrène au 1/100e. L'un d'eux a succombé au début de l'expérimentation ; il présentait un mauvais état général, de l'amaigrissement et de la diarrhée.

Dès le troisième mois, les deux autres ont montré, à la palpation, une augmentation de volume, surtout dans le sens transversal, des extrémités osseuses fémoro-tibiales, avec des craquements à la mobilisation de l'articulation. Les mouvements provoqués n'étaient pas limités.

Ces deux animaux sont sacrifiés au bout de quatre mois, après une radiographie de leur train postérieur.

Lapin n° 366.

1. *Radiographie* (fig. 23). Il existe un élargissement assez marqué de la zone diaphyso-épiphysaire. Les contours articulaires sont peu nets, très irréguliers. On note la présence de productions osseuses détachées de l'os.

L'épiphyse fémorale est complètement détruite; on n'aperçoit plus les travées osseuses. Le condyle externe surtout a pris un aspect compact assez accentué et une encoche visible sur sa face articulaire indique la présence d'une ulcération à ce niveau.

L'épaisseur du plateau tibial est moindre que du côté sain et l'interligne articulaire est moins haut que du côté opposé.

2. *Autopsie.* La dissection des deux articulations du genou est pratiquée simultanément. On décolle d'abord la peau, saine et sans adhérences. L'articulation droite apparaît, rouge et congestionnée. Le diamètre transversal est au moins le double de celui de l'article sain. Les tissus péri-articulaires et la synoviale, très épaissis, sont incisés et mettent à jour l'os érodé, ulcéré, sans aucun brillant du côté de sa face articulaire. Le cartilage a complètement disparu, sauf sur la partie externe du plateau tibial. La rotule, hypertrophiée, présente le même aspect sur sa face articulaire. Les ménisques articulaires ne sont plus visibles, alors qu'ils sont très nets sur la patte saine. La moelle osseuse est très rouge.

On prélève des fragments des divers os, de la synoviale, des tissus péri-articulaires et de la moelle osseuse, ainsi que les principaux organes.

3. *Examen histologique.*

Fémur sain. Le squelette présente sa distribution habituelle d'os spongieux d'épiphyse. Les travées osseuses sont peuplées d'ostéoblastes bien vivants. La moelle est assez active et contient des globules rouges nucléés, des myéloblastes, des myélocytes. Il y a des variations dans la densité des éléments cellulaires, suivant les foyers. On note la présence de nombreuses vésicules adipeuses. Le cartilage diarthrodial, en pleine activité, est assez abondant; il procède par îlots engrénés dans le squelette.

Fémur malade. Dans l'ensemble les travées osseuses sont plus compactes et les espaces médullaires sont notablement augmentés de volume.

En surface, il existe une plus grande irrégularité dans les formations cartilagineuses. Beaucoup de foyers du cartilage sont noyés et comme étreints dans un stroma épaissi. Par endroits, quelques chondroplastes sont effacés et la cellule

cartilagineuse est réduite à un noyau serti dans une gangue de chondrine modifiée.

Dans la profondeur, on retrouve le même processus de resserrement des cellules cartilagineuses. L'engrènement du cartilage par rapport à l'os s'effectue sous forme de dentelure très irrégulière.

Les espaces médullaires, dans les régions superficielles, sont réduits par rapport à l'épaisseur des travées osseuses. La moelle est devenue beaucoup plus fibreuse et plus dense. Les vésicules adipeuses sont effondrées et on observe parfois une sorte de poussière nucléaire à la place de la moelle normale. On voit dans cette zone des noyaux pycnotiques des cellules médullaires ainsi que des cellules réticulo-endothéliales, et une évolution vers un processus fibrocytaire.

Plus profondément, on trouve des espaces médullaires élargis, contenant des cellules pycnotiques. Les vaisseaux sont plus apparents et il y a même des territoires où la moelle est devenue angiomatoïde. Parfois une collagénèse assez accusée se développe au pourtour de fibrocytes dans ces espaces médullaires. On ne voit pas de formation tumorale dans ces préparations.

Synoviale Certaines régions de la synoviale, en surface, sont peuplées de nombreuses cellules avec des dispositions du type réticulo-endothélial. En d'autres points, cette synoviale est deshabitée et n'est revêtue que par une seule rangée de cellules Elle présente un caractère un peu villeux avec une polystratification en surface, réalisant un tissu synovial en activité. Au sommet d'une villosité, il existe un arthrophyte qui semble avoir été libéré par la synoviale.

Dans la profondeur, il y a des différenciations cellulaires constituant un état chondroïde à l'intérieur même de la synoviale qui est moins riche en tissu adipeux que la synoviale normale (fig. 21).

En résumé, il y a une différenciation des tissus dans le sens chondroïde.

Liquide synorial. Un peu de liquide, épais et filant, a pu être prélevé au fond d'une ulcération du plateau tibial. Il est étalé sur lames et examiné sur le champ, après coloration au bleu de méthylène à 1 p. 500, au bleu de toluidine phéniqué à 1 p. 100 et au May-Grünwald-Giemsa.

Il s'agit de liquide synovial hématique contenant de la mucine colorée en rouge par le bleu de toluidine. Il y a de nombreuses hématies, d'abondantes cellules polymorphes, fibrocytaires et lymphocytoïdes. En outre, des cellules de grandes dimensions globuleuses et de tonalité foncée, se détachent sur le fond plus clair de la préparation. Elles renferment des grains noirâtres de benzopyrène. Ce sont des macrophages.

Moelle osseuse. La moelle osseuse, prélevée en divers points (fémur, humérus, sternum) s'est montrée partout de couleur rouge foncé, assez friable. Avec les mêmes colorants que ci-dessus, elle donne partout des images cytologiques identiques. Elle renferme des globules rouges, peu de polynucléaires, de nombreuses cellules lymphoïdes de grande taille, du type leucoblaste ou hémocytoblaste, quelques éosinophiles, quelques mégacaryocytes, des hématies nucléées, beaucoup de cellules réticulo-endothéliales, pas de mastzellen. Il existe une véritable agranulocytose. On croirait avoir affaire à une moelle de leucémie aiguë.

Sang. On ne note pas de modifications appréciables.

Lapin n° 371.

1. *Radiographie* (fig. 24). Les condyles fémoraux et le plateau tibial sont moins nets que les extrémités articulaires correspondantes du côté sain. Les travées osseuses sont plus condensées du côté malade.

Les condyles fémoraux sont grignotés, érodés, en particulier le condyle externe qui présente sur sa face externe une assez vaste ulcération.

La partie supérieure du plateau tibial est également grignotée. Son contour est irrégulier.

On remarque de petites productions osseuses en flammèches.

2. *Autopsie.* On retrouve les mêmes particularités que pour le lapin n° 366. Mais il existe de plus un épanchement articulaire dans lequel baignent deux petits arthrophytes de consistance osseuse et un troisième revêtant l'aspect d'un grain riziforme.

3. *Examen microscopique*

Tissu osseux. Les modifications sont semblables, à peu de choses près, à celles du lapin n° 366.

Liquide synovial (colorations comme précédemment). Sur un fond de mucine qui se colore en rouge par le bleu de toluidine, se détachent de nombreux éléments cellulaires (au moins quatre ou cinq par champ), du type monocyte et histiocyte; quelques-uns à cytoplasme allongé en fuseau. Certaines cellules sont en pycnose. Il existe des noyaux libres. Il n'y a pas de polynucléose.

Le lymphocyte est l'élément prédominant de la préparation. Pour trente lymphocytes environ, on rencontre une cellule monocytoïde et un histiocyte à cytoplasme allongé. Il y a très peu d'hématies, pas d'éosinophiles, ni de mastzellen. On trouve d'assez nombreux cristaux de cholestérine, sous forme de tablettes.

En résumé, ce liquide synovial montre une réaction cytologique très appréciable (cinquante fois plus de cellules environ que normalement) plutôt de l'ordre de la lymphocytose.

Grain riziforme. La constitution histologique de cet arthrophyte est la suivante : il est entouré par une sorte de périchondre. A l'intérieur, se différencient des cellules qui sont les unes conjonctives, les autres chondroïdes. Certaines zones sont calcifiées, d'autres dégénérées. On ne rencontre ni de formations osseuses, ni de vaisseaux. Il n'y a pas d'hématies visibles

Il s'agit d'un nodule conjonctivo-chondroïde.

III. — Lapin injecté dans les tissus périarticulaires.

Cet animal, après cinq injections de 2/10e de cm³ de benzopyrène à 1 p. 100 et sept mois d'observation, ne présente actuellement aucune modification macroscopique des tissus ayant reçu la solution cancérigène.

En résumé, chez les lapins ainsi traités par des injections intra-articulaires de 1.2 benzopyrène, nous avons déterminé des réactions de la synoviale du type hyperplasique, avec métaplasie et des amorces de corps étrangers, représentées par des formations nodulaires chondroïdes telles qu'on en voit sur les figures nos 5 et 21, et qui peuvent aboutir à la production d'arthrophytes, comme le prouve la présence du grain riziforme, trouvé dans le liquide synovial du lapin n° 371. Dans la texture de cet arthrophyte, on rencontre les mêmes noyaux chondroïdes. Cette question est encore à l'étude au laboratoire du Centre anticancéreux. Néanmoins, ces formations chondroïdes témoignent du potentiel d'ostéochondrification des tissus synoviaux et il est intéressant de noter qu'un carbure cancérigène permet à ce potentiel de se manifester.

Nous avons provoqué également des modifications de la moelle osseuse avec tendance à une métaplasie fibroblastique et d'autre part le développement de productions paraissant être de nature tumorale des épiphyses osseuses. Ces dernières productions sont encore peu accusées chez les lapins n° 366 et n° 371 qui ont été sacrifiés après une période d'observation relativement courte. Chez les nos 338 et 342, ces tumeurs des épiphyses radiale et cubitale et des os carpiens, sont caractérisées histologiquement par :

« *a*) L'apparition de foyers importants de cellules d'apparence conjonctive, polymorphes, irrégulières, se multipliant surtout par amitose et paraissant avoir leur origine dans le périoste et dans les espaces médullaires;

» *b*) Par une réaction blastomateuse de ces cellules, notamment de celles qui se différencient à partir du tissu réticulo-endothélial des espaces médullaires; par un processus de des-

truction et de reconstitution du tissu osseux, ainsi que par la formation de foyers d'un tissu chondroïde et chondromateux et de territoires myxoïdes. Ces hyperplasies ne s'accompagnent pas de réactions inflammatoires.

» Il s'agit d'une hyperplasie rappelant ce qui se passe dans les ostéosarcomes dont on trouvera une description histologique dans le livre de Sabrazès, Jeanneney et Mathey-Cornat sur les tumeurs des os (Masson, Paris, 1932). Les points de départ sont dans la zone fertile du périoste et dans le tissu médullaire de l'os spongieux des épiphyses.

» L'évolution insidieuse, lente, progressive; l'apparition assez tardive après les injections d'agents éminemment cancérigènes, comme le 1.2 benzopyrène et le méthylcholanthrène; les caractères histologiques des foyers d'hyperplasie qui ne montrent ni suppuration, ni infiltration leucocytaire; les néovaisseaux sans paroi propre endothéliale dans les nappes cellulaires du tissu en hyperplasie, plaident plutôt en faveur de la nature blastomateuse de ces productions que d'une simple réaction, irritative, banale, périostique et médullaire, à l'encontre d'un agent irritant.» (MM. Sabrazès, Bideau et nous-même, *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, n° 34, 22 août 1937.)

CONCLUSIONS

Des recherches faites à la Fondation Bergonié, sous la direction de M. le Professeur Sabrazès et de M. le Médecin en chef de la marine Bideau, dans le but de produire des tumeurs expérimentales à l'aide d'hydrocarbures synthétiques cancérigènes, nous ont conduit aux constatations suivantes :

I. — Expérimentalement, il est possible de déterminer sûrement et avec la plus grande facilité, la cancérisation chez tous les animaux survivant au traitement par les hydrocarbures synthétiques.

II. — Le méthylcholanthrène et le benzopyrène constituent, à cet effet, deux agents éminemment actifs, d'un mode d'emploi à peu près identique et d'une puissance de carcinogénèse pratiquement équivalente. Si l'activité du méthylcholanthrène nous paraît supérieure à celle du benzopyrène, en badigeonnages cutanés chez la souris, elle aboutit cependant, dans nos expériences sur le rat et le lapin, à des résultats sensiblement superposables à ceux obtenus par le benzopyrène.

III. — Grâce à ces deux hydrocarbures, nous avons réussi à produire :

a) Des épithéliomas, chez la souris, à la suite de pinceautages cutanés au méthylcholanthrène.

b) Des sarcomes, chez le rat, consécutifs à des injections sous-cutanées de méthylcholanthrène et de benzopyrène.

c) Des injections intra-articulaires des deux mêmes substances au lapin, animal caractérisé, semble-t-il, par une

résistance particulière à leur action, ont suscité des réactions hyperplasiques du périoste de l'épiphyse (réaction fibreuse hyperplasique, réaction de la couche ostéogène hyperplasique); de plus, des réactions hyperplasiques du cartilage diarthrodial, des métamorphoses dans la constitution de la moelle osseuse, qui tendent à une métaplasie fibroblastique avec vaso-formation sanguine d'un haut degré. Ces modifications de la moelle osseuse se retrouvent assez loin du point d'introduction du carbure.

Enfin, on détermine, à la suite de ces injections, des réactions de la synoviale du type hyperplasique, avec métaplasie, et des amorces de corps étranger pouvant aboutir à des arthrophytes, toute question encore à l'étude au laboratoire du Centre anti-cancéreux.

A côté des lésions hyperplasiques, nous soulignons aussi des actions nécrosantes d'ordre toxique, associées aux réactions décrites. Ces dernières sont cependant prédominantes.

Ces expériences sur le lapin constituent l'apport essentiel de ce travail où nous attirons en outre l'attention sur des modifications tissulaires initiales du cancer, qu'il nous a été possible d'observer au point d'application des solutions cancérigènes, chez des souris et des rats qui ont succombé au cours de l'expérimentation.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
P. MAURIAC

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
RÉCHOU

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 6 décembre 1937
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER

Les dessins n^{os} 2, 4, 5, 6, 19, 22, ont été exécutés par M. le docteur Bideau.

Les microphotographies et les radiographies ont été réalisées par M. Lasbareilles, manipulateur au Centre anticancéreux.

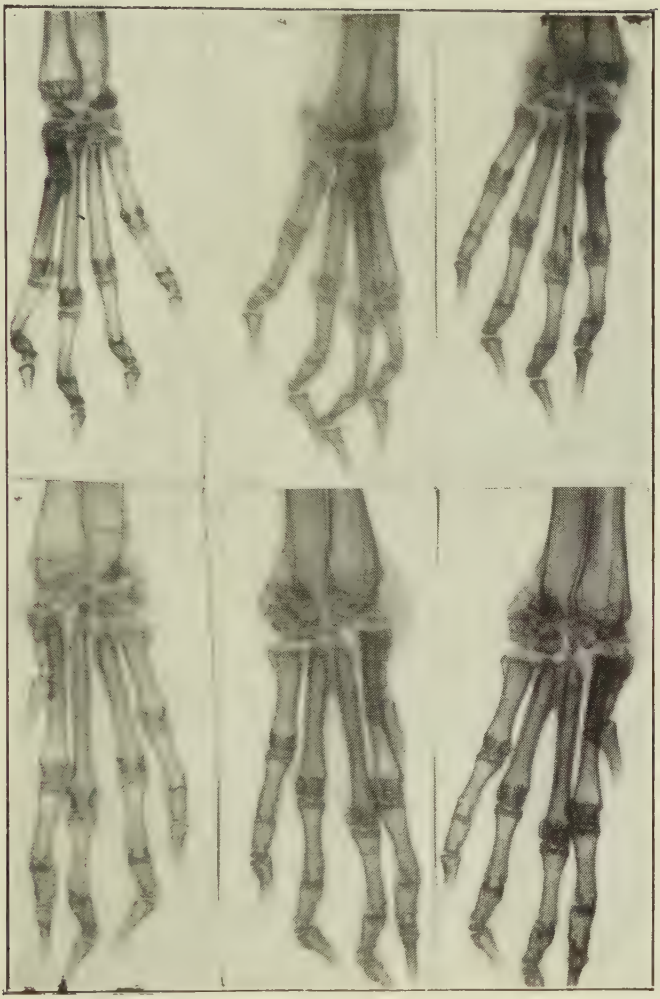

Fig. 1. — Lapin 342 (étage supérieur); *à gauche*, patte normale témoin (30 mai 1937); *au milieu*, masse quasi tumorale (même date); *à droite*, masse quasi tumorale (8 mai 1937). Lapin 338 (étage inférieur); *à gauche*, masse quasi tumorale (le 29 mai 1937); *au milieu*, masse quasi tumorale (le 8 juin 1937); *à droite*, masse quasi tumorale (le 22 juin 1937).

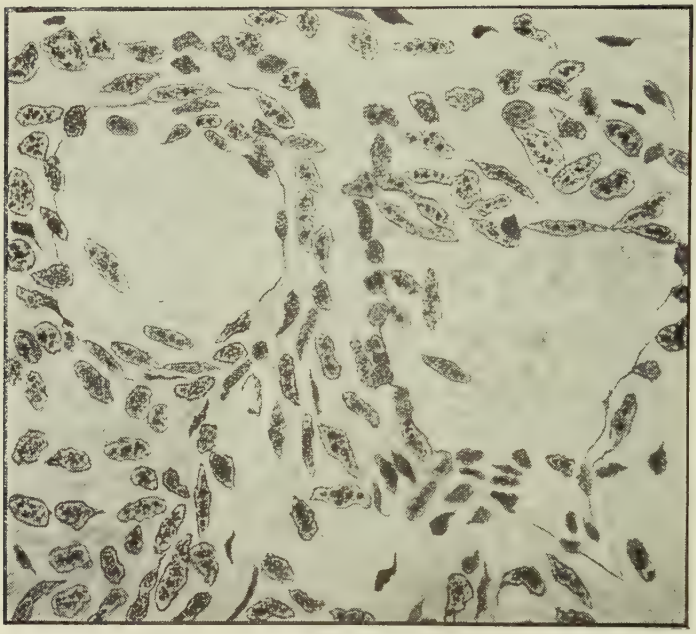

Fig. 2. — (Gr. moyen). Prolifération de cellules polymorphes. Figures d'amitose. Vaisseaux sans paroi propre.

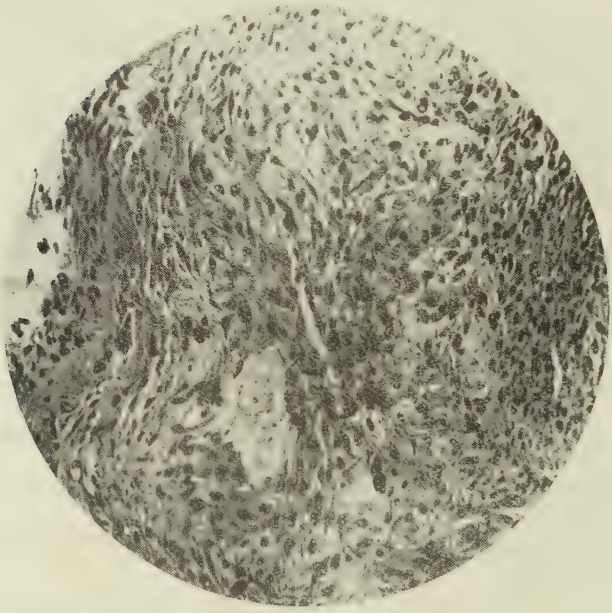

Fig. 3. — (Faible gr.) Foyer de prolifération cellulaire. Tissu osseux, nécrotique vers le bas un peu vers la gauche.

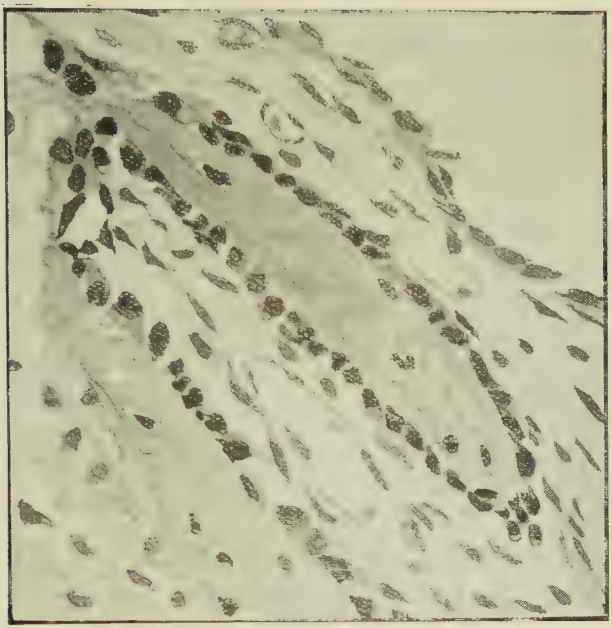

Fig. 4. — (Gr. moyen). Tissus osseux en voie de développement; ostéoblastes marginaux.

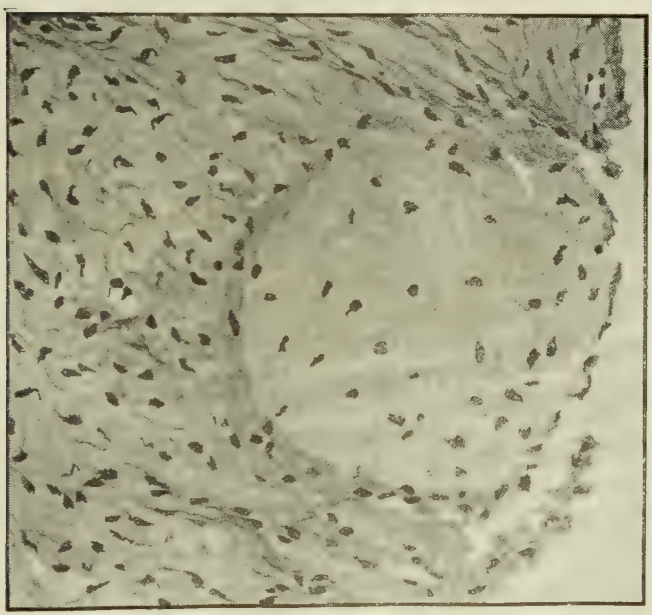

Fig. 5. — (Gr. moyen).
Formation nodulaire chondroïde de la synoviale.

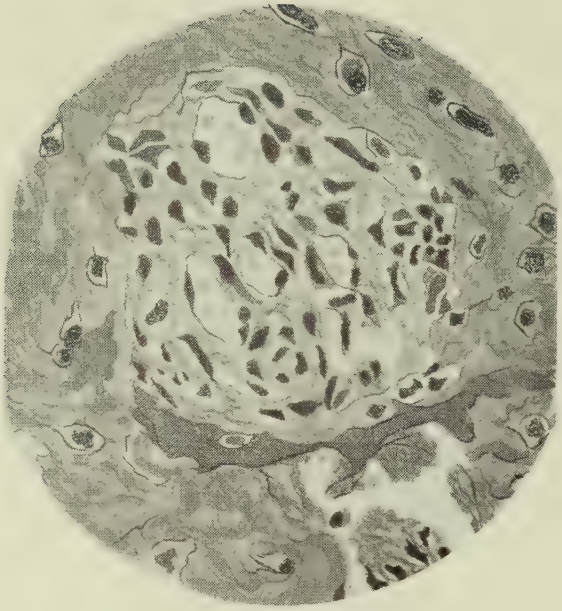

Fig. 6 — (Gr. moyen). Foyer ostéocartilagineux.
Nid cellulaire, au centre de la figure; vaisseaux de néoformation.

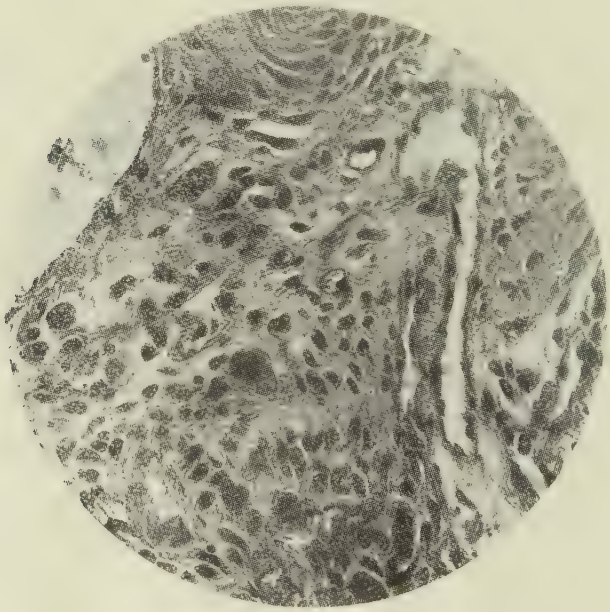

Fig. 7. — Polymorphisme des réactions cellulaires.
Foyers à collagénèse marquée; *à droite*, ostéoblatose

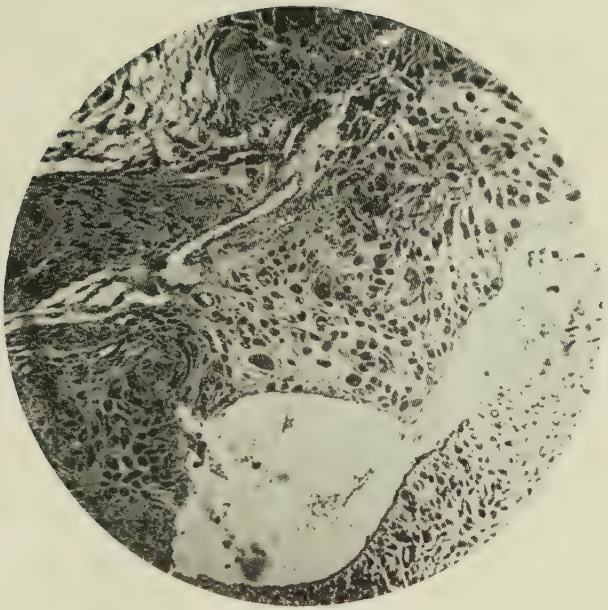

Fig. 8. — (Gr. faible).
Hyperplasie cellulaire de type histiocytome.

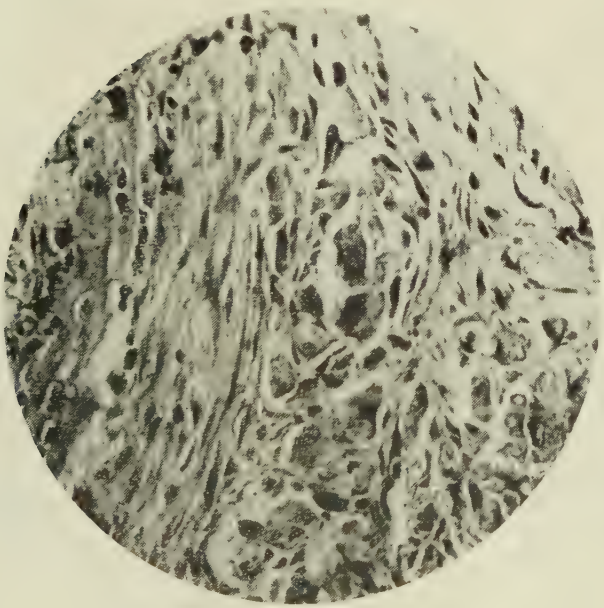

Fig. 9. — (Gr. moyen).
Cellules plasmodiales non mégacaryocytiques.

Fig. 10. — Souris n° 337 épithélioma

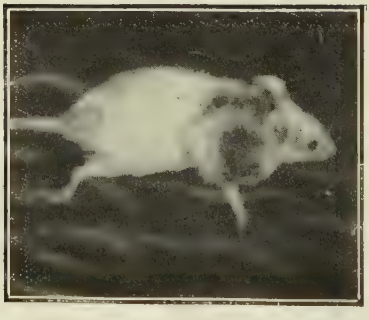

Fig. 11.
Souris n° 352; épithélioma.

Fig. 12.
Souris n° 368; épithélioma.

Fig. 13. — Rat n° 335; sarcome.

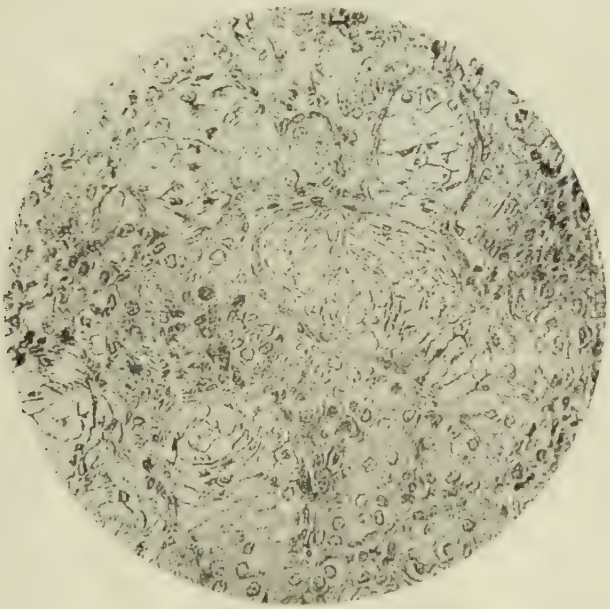

Fig. 14 — (Gr. moyen). Souris n° 319; adénome sébacé.

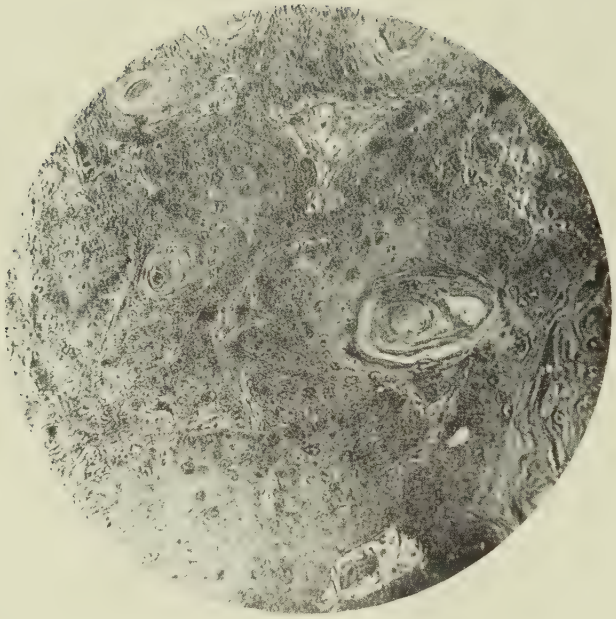

Fig. 15. — (Faible gr.).
Souris n° 331; épithélioma du type spino-cellulaire.

Fig. 16. — (Gr. moyen).
Souris n° 331; épithélioma du type spino-cellulaire.

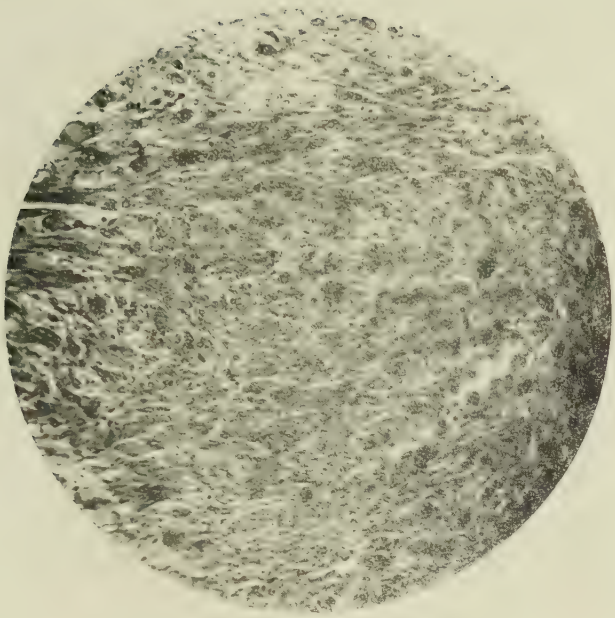

Fig. 17. — (Faible gr.). Souris n° 344.
Rhabdomyosarcome très riche en plasmodes.

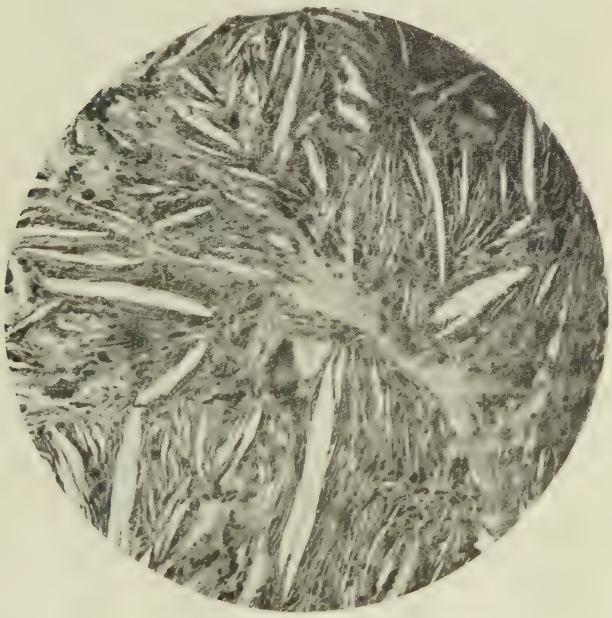

Fig. 18. — (Gr. moyen). Rat n° 300.
Cholestérose locale avec cellules géantes.

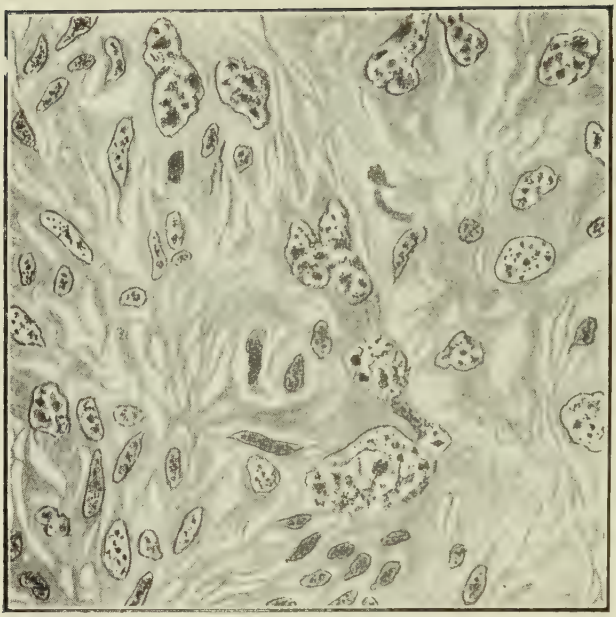

Fig. 19. — (Gr. = 588). Rat n° 346. Sarcome mixte rhabdomyoblastique et fibroblastique. On voit sur cette figure une grande cellule à noyaux dégradés, en prolifération.

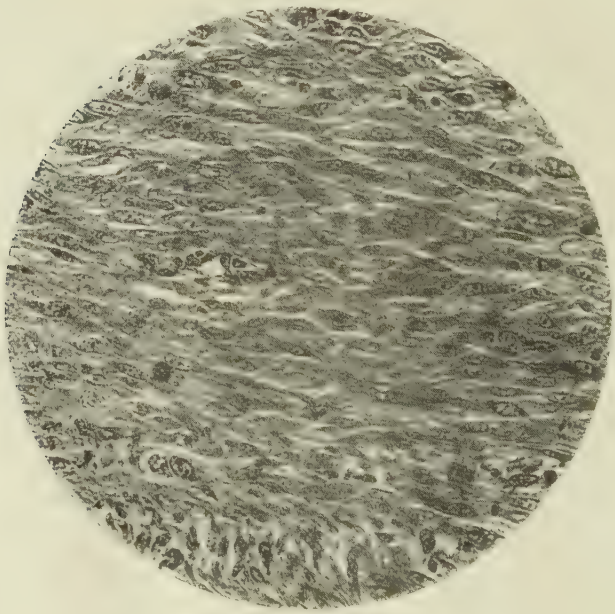

Fig. 20. — (Gr. moyen).
Rat n° 347. Sarcome fibroblastique.

Fig. 21. – (Gr. moyen). Lapin n° 366. Noyau chondroïde de la synoviale. A comparer avec la fig. 5.

Fig. 22. — (Gr. = 15). Fibro-sarcome avec lésions initiales du tissu adipeux. Rat n° 300.

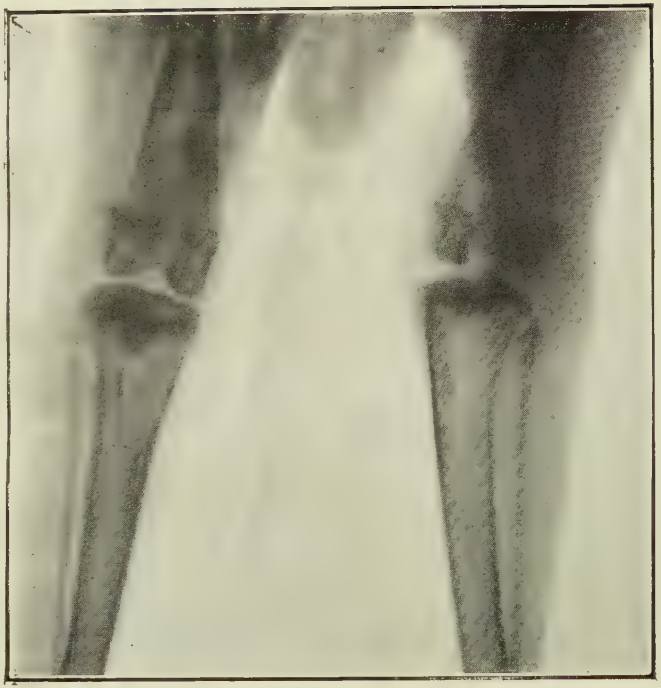

Fig. 23. — Lapin n° 366. Radiographie des articulations fémoro-tibiales. *A droite*, articulation injectée. *à gauche*, genou sain.

Fig. 24. — Lapin n° 371.
Radiographie des articulations fémoro-tibiales.

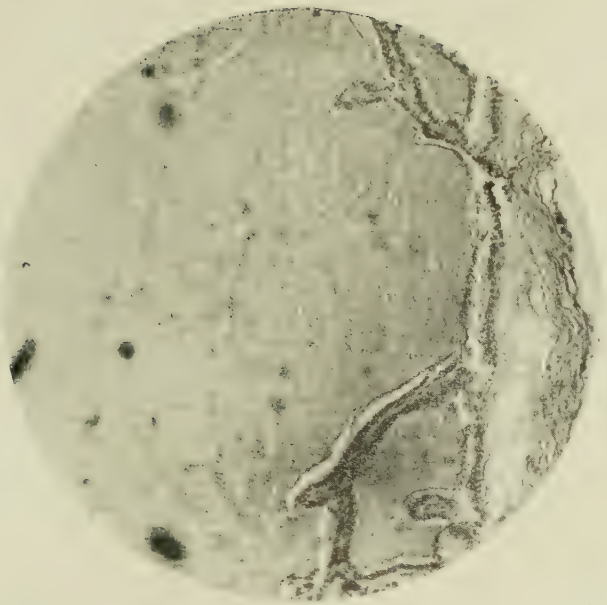

Fig. 25. — (Gr. moyen). Souris n° 323. Kyste thyroïdien.

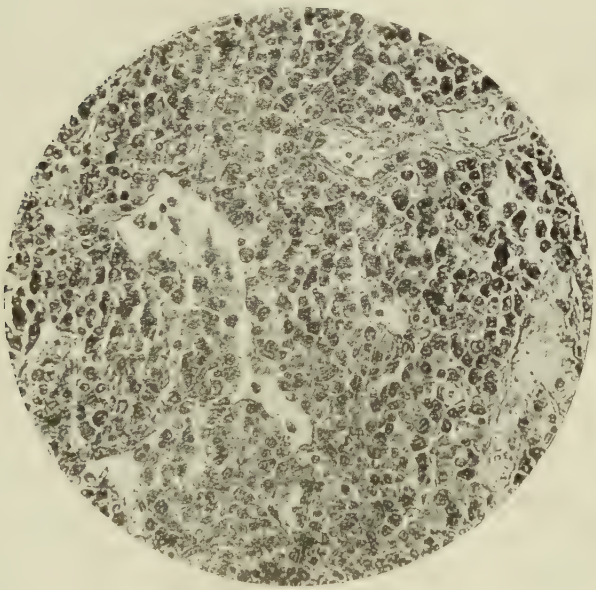

Fig. 26 — (Gr. moyen).
Réaction ganglionnaire du type plasmocytome.

BIBLIOGRAPHIE RÉCENTE

Athias, Sarcome du cœur, chez un cobaye après injection, dans le cerveau, de méthylcholanthrène. Soc. de biol. de Lisbonne, séance du 29 juin 1937, *in C. R. Soc. de biol.* t. CXXVI, n° 29, p. 585.

Askanazy, Le rôle des études expérimentales sur les tumeurs. *Schweiz. mediz. Woch.*, n° 46, p. 1089, 12 nov. 1935.

Baccarini, Recherches expérimentales sur l'action du goudron dans la cavité articulaire en rapport aux tumeurs. *Clinica chirurgica*, n° 7, p. 457, juillet 1937.

Bénelli (Ch.), Cancer expérimental des carbures synthétiques cancérigènes. Thèse de Bordeaux 1936.

Bernard (J.), Polyglobulies et leucémies provoquées par les injections intramédullaires de goudron. Thèse de Paris 1936.

Bisceglie (V.), Produzione sperimentale di tumori, *Policlinico, Sez. prat.*, 21 décembre 1936.

— Leucémie des rats traités par des hydrocarbures polycycliques carcinogènes. *Haematologica*, t. XVIII, fasc. 7, p. 709-727. 1937.

Boisseau (J.), Les travaux récents sur les substances chimiques cancérigènes, *Presse méd.*, n° 93, p. 1870, 18 nov. 1936.

Borst, Quelques questions à propos de l'état actuel des recherches sur le cancer. *Deutsch. mediz. Woch.*, n° 33, p. 1249, 13 août 1937.

— Substances cancérigènes. *Wien. Klin. Woch.*, n° 40, p. 1379, 8 août 1937.

Casteul (E.), Considérations pathogéniques sur le cancer expérimental et les carbures carcinogènes. Thèse de Marseille 1937.

Champy (Ch.), Production expérimentale de néoplasies ovariennes par les hormones sexuelles. *Bull. de l'Ass. fr. pour l'ét. du cancer*, t. XXVI, n° 5, juin 1937.

Coulon (A. de), La physico-chimie dans l'étude du cancer. *Schweiz. mediz. Woch.*, n° 52, p. 1236-1252, 1937.

Christiani (Von), Problème microchimique et microbiologique de l'étude du cancer. *Wiener Klin. Woch.*, n° 8, p. 243, 26 février 1937.

Crozet (Ch. et M.), Quelques considérations chimiques sur les corps cancérigènes. *Gazette des Hôpitaux civils et militaires*, n° 68, p. 1069, 25 août 1937.

Fisher (A.-G.), Production expérimentale d'arthrite aiguë et chronique et de néoplasme articulaire après le radium. *Brit. med. journ.*, Londres, I, p. 319-321, 1927.

Gaetani (de) et Lanza, Sur un cas de leucémie par le 1.2 benzopyrène, *Boll. Soc. med. chir. de Catania*, Anno V, fasc. 5, 1937

Gottlieb, Plouskier, Spritzer et Taschner, La transmission des tumeurs expérimentales par les organes de souris sarcomateuses, traitées préalablement par des substances cancérigènes. *C. R. Soc. de biol.*, t. CXXV, p. 7, 1er mai 1937.

— La transplantation du sarcome du rat sur des souris préalablement traitées avec une substance cancérigène. *C. R. Soc. de biol.*, t. CXXV, p. 10, 1er mai 1937.

Lacassagne (A), Essais de production de cancer chez le lapin au moyen de 1.2.5.6 dibenzoanthracène. *C. R. Soc. de biol.*, t. CXIV, p. 660, 4 nov. 1933.

— Hormones œstrogènes et adénocarcinomes mammaires de la souris. *C. R. Soc. de biol.*, t. CXXII, n° 17, p. 183-184, 1936.

Lacassagne (A.) et Nyka (W.), Ostéosarcomes de la selle turcique secondaires à l'introduction d'un tube de radium dans l'hypophyse de lapins. *C. R. Soc. de biol.*, t. CXXIV, p. 935, 13 mars 1937.

Lacassagne (A.), Sarcomes fuso-cellulaires apparus chez des souris longuement traitées par des hormones œstrogènes. *C. R. Soc. de biol.*, t. CXXVI, p. 190, 16 octobre 1937.

Lacassagne (A.), Sarcomes lymphoïdes apparus chez des souris longuement traitées par des hormones œstrogènes. *Idem*, p. 193.

Lambret, La cellule cancéreuse, cette inconnue. *L'Echo médical du Nord*, t. VI, n° 39, p. 465, 27 septembre 1936.

Lambret, Driessens et Cornillot, Sarcomes provoqués chez le rat blanc par le 1.2. benzopyrène. Adaptation à la greffe. *L'Echo médical du Nord*, t. VI, n° 39, p. 533, 27 sept. 1936.

— Résistance particulière du lapin, vis-à-vis de l'action cancérigène du 1.2. benzopyrène. *C. R. Soc. de biol. de Lille*, 14 décembre 1936, *in C. R. Soc. de biol.*, t. CXXIV, p. 61, 1937.

Lavalée (G.), Quelques conquêtes récentes dans l'étude du cancer. *Concours médical*, p. 621, 28 février 1937.

Lou y Chang (E), Etude sur l'évolution des surrénales chez des souris adultes, au cours de la cancérisation expérimentale par le 1.2. benzopyrène. Considérations sur l'interrelation endocrinienne. *Journal des sciences méd. de Lille*, n° 43, p. 393, 24 octobre 1937.

Mauzé (J.-F.-G.), Contribution à l'étude expérimentale des états subleucémiques et leucémiques et des états proches parents Thèse de Bordeaux 1933.

Margarot, Le cancer du goudron. *La médecine*, p. 830, n° 14, octobre 1936.

Sabrazès (J.) et Grailly (R. de), L'ostéochondromatose des articulations et des bourses séreuses. *Gazette hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, n°s 41, 42 et 43, octobre, et n°s 44, 45, 46 et 47, novembre 1936.

— Synovialomes kystiques bénins articulaires et para-articulaires (kystes synoviaux). Kystes des ménisques. *Gazette hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, n° 48, novembre, et n°s 49, 50, décembre 1936.

— Le milieu synovial physiologique et pathologique (Introduction à l'étude de la pathologie articulaire). J.-B. Baillière et fils, éditeurs, Paris 1937.

Sabrazès (J.), Bideau (J.) et Bénelli (Ch.), Cancer expérimental des carbures synthétiques cancérigènes. *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, n°s 16, 17, avril et 18, 19, 20, 21, mai 1937.

Sabrazès (J.), Bideau (J.) et Geyer (A.), Production chez le lapin de réactions du squelette quasi-tumorales par injections intra-articulaires de 1.2 benzopyrène. *Gazette hebd. des sc. méd. de Bordeaux*. n° 34, 22 août 1937.

Sabrazès (J.) et Grailly (R. de), Les tumeurs des articulations et des gaines tendineuses (en cours d'impression). J.-B. Baillière et fils, éditeurs. 1937.

Simonnet (H.), L'hormone folliculaire en physiologie normale et pathologique. Etude expérimentale, clinique et thérapeutique. Masson et Cie, éditeurs, Paris 1937.

Schürch (O.) et Uehlinger (F.), Sarcome expérimental des os. *Arch. Klin. Chirurg.*, p. 704, octobre 1935.

Storti (E. et R.), Altérations du sang et des tissus, d'ordre leucémique et érythrémique, par injection dans la moelle osseuse de 1.2 benzopyrène. *Klin. Wochenschrift*, p. 1082, 31 juillet 1937.

— Modifications morphologiques du sang et des organes hématopoïétiques provoquées chez le rat blanc, par injection intra-médullaire de 1.2 benzopyrène. *C. R. de la Soc. fr. d'hématologie*, 5 juillet 1937; *in Le Sang*, t. XI, n° 7, p. 749-753, 1937.

Taguet (Ch.), Vues nouvelles sur le cancer. Pathogénie et traitement. Soc. de méd. de Paris, 28 novembre 1936.

Taschner, Gottlieb et Spritzer, Influence des rayons X sur l'action cancérigène du méthylcholanthrène. *C. R. Soc. de biol.*, t. CXXV, n° 10, 1937.

Valade (P.), L'activité cancérigène du méthylcholanthrène. *C. R. Acad. des sciences*, n° 14, p. 1281, 26 avril 1937.

— Recherches sur l'activité cancérigène du méthylcholanthrène. *Bull. de l'Ass. fr. pour l'ét. du cancer*, n° 4, mai 1937.

Zylberszac (S.), Quelques réflexions sur la production des tumeurs malignes du foie, par l'ortho-amido-azotoluol. *C. R. Soc. belge de biol*, 24 avril 1937, *in C. R. Soc. de biol.*, t. CXXV, n° 24.

IMPRIMERIE G. DESTOUT AÎNÉ, 8, RUE PAUL-BERT, BORDEAUX